



Int. Cl.: C07D//A61K

425 325

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE Nº 398023 del
16 DE DICIEMBRE DE 1971.

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: TANABE SEIYAKU CO., LTD.

RESIDENCIA: No. 21, Doshomachi, 3-chome, Higashi-ku
Osaka-shi, Osaka-fu, JAPON.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
UN COMPUESTO DE TETRAHIDROISOQUINOLEINA.

Prioridad: Patente japonesa n.º 45.113378 del 17.12.70

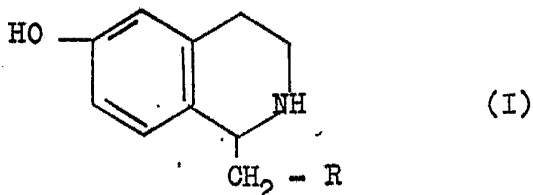


1

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

5

Los derivados de tetrahidroisoquinoleína de esta invención están representados por la siguiente fórmula



10

donde R es un radical trimetoxifenilo, dimetoxifenilio o metilendioxfenilo. Las sales de adición con ácido, farmacéuticamente aceptable, de los derivados anteriores también están incluidas en esta invención.

15

Se ha encontrado que los nuevos compuestos de tetrahidroisoquinoleína mencionados (I) y sus sales de adición con ácidos son útiles como vasodilatadores periféricos.

20

La actividad de los compuestos de tetrahidroisoquinoleína (I) se caracteriza especialmente por su notable efecto de aumento del flujo sanguíneo cerebral. Por ejemplo, la 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (hidrocloruro) permite aumentar el flujo sanguíneo en la arteria vertebral del perro alrededor de un 70 % cuando el compuesto es administrado intravenosamente a una dosis de 30

25

µg/kg. Además, los compuestos de tetrahidroisoquinoleína (I) pueden ser rápidamente absorbidos del tracto digestivo y al mismo tiempo pueden mantener su actividad vasodilatadora durante un largo periodo de tiempo. Por ejemplo, cuando se

30

administra por vía duodenal 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (hidrocloruro) a los perros a una dosis de 300 µg/kg, el efecto aumentador del flujo



1 sanguíneo en la arteria vertebral de este compuesto alcanza un valor del 120 % aproximadamente al cabo de 10 minutos de administración y dicha actividad se mantiene durante más de 1 hora.

5 Los compuestos de tetrahydroisoquinoleína (I) también presentan una intensa actividad vasodilatadora de la arteria carótida común. Por ejemplo, la 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleína (hidrocloruro) permite aumentar el flujo sanguíneo en la arteria
10 carótida común del perro alrededor del 40 % cuando el compuesto es administrado intravenosamente a una dosis de 30 µg/kg.

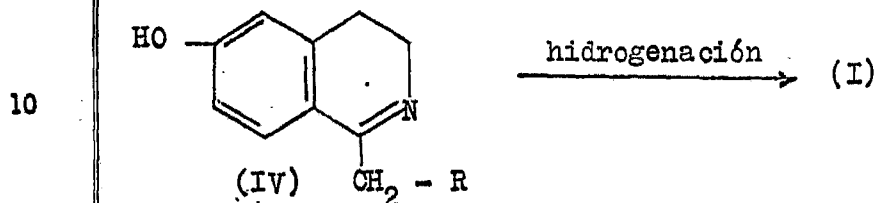
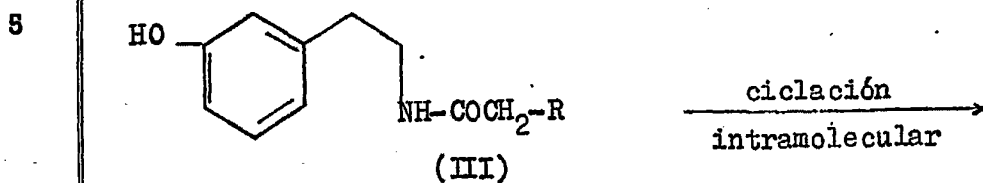
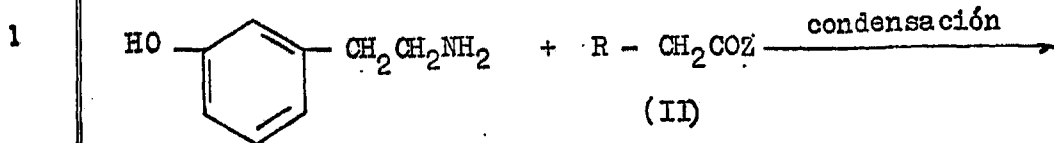
15 La toxicidad de los compuestos de tetrahydroisoquinoleína (I) es relativamente pequeña. Por ejemplo, la toxicidad aguda (DL₅₀) del hidrocioruro de 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleína, cuando se administra a ratones intravenosamente, es alrededor de 105 mg/kg.

20 De acuerdo con esta invención, los compuestos de tetrahydroisoquinoleína (I) pueden ser preparados por condensación de 3-hidroxifenetilamina con un compuesto de ácido fenilacético de fórmula:



25 donde Z es un radical hidroxilo o alcoxi o un átomo de halógeno y R tiene el significado dado anteriormente, someter el compuesto de N-(3-hidroxifenetil)-2-fenilacetamida resultante (III) a ciclación intramolecular e hidrogenar el compuesto de dihydroisoquinoleína resultante (IV).

30 Las reacciones antes mencionadas pueden ser representadas por el siguiente esquema:



15 donde los símbolos tiene el significado dado anteriormente.

La reacción de condensación de la primera etapa puede ser efectuada por un método convencional. Por ejemplo, cuando se emplea el compuesto de ácido fenilacético (II) en forma de ácido libre o de éster alquílico, dicha reacción puede ser llevada a cabo calentando la mezcla de los compuestos de partida a 150-200°C, especialmente a 170-180°C. Por otra parte, cuando se emplea el compuesto de ácido fenilacético (II) en forma de haluro de ácido (v.g. cloruro de ácido, bromuro de ácido), la reacción de condensación

20 de los compuestos de partida puede ser llevada a cabo en presencia de un agente alcalino en un disolvente acuoso. En este último caso, se prefiere efectuar la reacción a 5-10°C. Son ejemplos preferidos de dicho agente alcalino el hidróxido sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, piridina,

25 trietilamina, etc. Como disolventes acuosos son adecuados el agua y una mezcla de agua y benceno o cloroformo.

30

15



1

La ciclación intramolecular del compuesto de acetamida (III) puede ser efectuada en presencia de un agente deshidratante en un disolvente adecuado. Como agentes deshidratantes pueden emplearse preferiblemente el oxiclорuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, ácido polifosfórico o ésteres polifosfóricos. El benceno y el tolueno son adecuados como disolventes de reacción. Se prefiere efectuar la reacción a reflujo.

5

10

La reacción de hidrogenación posterior del compuesto de dihidroisoquinoleína (IV) puede ser efectuada mediante un procedimiento apropiado. Por ejemplo, el compuesto de tetrahidroisoquinoleína (I) puede ser obtenido fácilmente hidrogenando el compuesto (IV) con borohidruro sódico o en presencia de un catalizador como platino, paladio o paladio-carbón. La hidrogenación del compuesto (IV) con borohidruro sódico puede realizarse en un disolvente como metanol, etanol, metanol acuoso o etanol acuoso. Alternativamente, la hidrogenación catalítica del compuesto (IV) puede efectuarse bajo una presión de 1 a 3 atmósferas en un disolvente (v.g. metanol, etanol, agua y mezclas de éstos).

15

20

25

30

Los compuestos de tetrahidroisoquinoleína (I) así obtenidos pueden ser empleados con fines farmacéuticos en forma de bases o en forma de sales, que son fácilmente convertibles entre sí por procedimientos convencionales. Son ejemplos preferidos de sales de adición con ácidos de los compuestos (I), farmacéuticamente aceptables, las sales de adición con ácidos inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, perclórico, nítrico, sulfúrico, fosfórico y las sales de adición con ácidos orgánicos como fórmico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, suc-



1 cínico, maleico, fumárico, málico, cítrico, tartárico, ascór-
bico, hidroximaleico, benzoico, fenilacético, aminobenzoico,
metanosulfónico, etanosulfónico, benzosulfónico, p-toluensul-
fónico, sulfanílico, aspártico y glutámico. Además, los com-
5 puestos de tetrahydroisoquinoleína (I) pueden ser empleados
en forma de preparaciones farmacéuticas que los contienen
en combinación o en mezcla con un excipiente farmacéutico
adecuado para la administración enteral o parenteral.

10 Los excipientes adecuados son sustancias que no
reaccionan con dichos compuestos de tetrahydroisoquinoleína
(I). Entre éstos se encuentran la gelatina, lactosa, glucosa
cloruro sódico, almidón, estearato magnésico, talco, aceites
vegetales, alcohol bencílico, gomas u otros excipientes me-
dicinales conocidos.

15 Las preparaciones farmacéuticas pueden estar
en forma sólida como comprimidos, comprimidos revestidos,
píldoras o cápsulas; o en forma líquida como soluciones, sus-
pensiones o emulsiones. Pueden ser esterilizadas y/o pueden
contener coadyuvantes, como agentes preservadores, estabili-
20 zantes, humectantes y emulsionantes. Además pueden contener
otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Las realizaciones prácticas y actualmente prefe-
ridas de esta invención están indicadas ilustrativamente en
el siguiente ejemplo.

25 EJEMPLO

A una solución de 12 g de hidróxido sódico en 90
ml. de agua se añaden 17,4 g de hidrocloreuro de 3-hidroxife-
netilamina. Después se añaden gota a gota a la solución 19,7
g de cloruro de 3,4,5-trimetoxifenilacetilo, durante 25 minu-
30 tos agitando a 5-10°C. La mezcla se agita durante 1,5 horas



1 a la misma temperatura y durante 3 horas a 10-20°C, respec-
tivamente. Después de lavar con benceno, la mezcla de reac-
ción se acidula con ácido clorhídrico al 10 % para liberar
un aceite. El aceite solidifica al cabo de un rato. El pro-
5 ducto solidificado se recoge por filtración, se seca y des-
pués se recristaliza en una mezcla de acetona y n-hexano.
Se obtiene 20,7 g de N-(3-hidroxifenetil)-2-(3,4,5-trimeto-
xifenil) acetamida en forma de agujas incoloras. Rendimien-
to: 60 %; p.f. 135-136°C.

10 Una mezcla de 15 g de N-(3-hidroxifenetil)-2-
(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida y 50 ml. de oxiclورو de
fósforo se calienta a reflujo durante 6 horas. La mezcla de
reacción se evapora a presión reducida para separar el ex-
ceso de oxiclورو de fósforo. El residuo se vierte sobre
15 agua de hielo y la solución acuosa se concentra a presión
reducida. El residuo así obtenido se disuelve en cloroformo.
Después de secar, la solución clorofórmica se evapora para
separar el cloroformo. El aceite residual así obtenido se
disuelve en 100 ml. de hidróxido sódico al 10 %. Después
20 la solución acuosa se calienta a reflujo durante 1 hora.
Después de enfriar, la capa acuosa se separa por decanta-
ción y al residuo se añaden 30 ml. de ácido clorhídrico al
10 %. El precipitado resultante se recoge por filtración.
El precipitado se lava con acetona y después se recristaliza
25 en ácido clorhídrico al 5 %. Se obtienen 7,8 g de hidroclo-
ruro de 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6-hidroxi-3,4-dihidroisoqui-
noleína en forma de prismas de color amarillo pálido. Rendi-
miento: 48,4 %; p.f. 242-243°C (desc.).

30 Se suspenden 2 g de hidroclo ru ro de 1-(3,4,5-
trimetoxibencil)-6-hidroxi-3,4-dihidroisoquinoléina en 10



1 ml. de metanol. Se añade gradualmente a la suspensión 1 g
de borohidruro sódico, enfriando con hielo y agitando. La
suspensión se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después
5 la suspensión se evapora para separar el disolvente. El
residuo así obtenido se acidula con ácido clorhídrico al
10 % y después se alcaliniza con carbonato sódico. La solu-
ción alcalina se extrae con cloroformo. Después de secar,
la solución se evapora para separar el cloroformo. El resi-
duo así obtenido se recristaliza en metanol. Se obtienen
10 1,47 g. de 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6-hidroxi-1,2,3,4-te-
trahidroisoquinoleína en forma de prismas incoloros. Ren-
dimientos: 81 %; p.f. 184-186°C.

Los siguientes compuestos se preparan de la
misma manera que anteriormente se ha descrito:

15 Hidrocloruro de 1-(2,3,4-trimetoxibencil)-6-
hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína; p.f. 224^a-226^a°C-
(desc.).

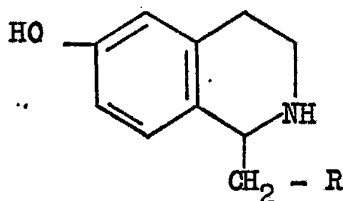
20 Hidrocloruro de 1-(3,4-metilendioxibencil)-6-
hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína; p.f. 242°-243°C
(desc.).

Hidrocloruro de 1-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidro-
xi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína: p.f. 257°-259°C (desc.).

En resumen la patente de invención que se soli-
cita deberá recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

25 REIVINDICACIONES

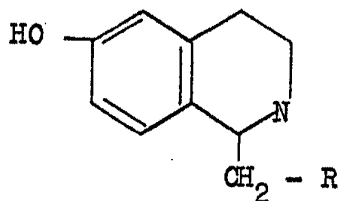
1. Un procedimiento para la preparación de un
compuesto tetrahidroisoquinoleína de fórmula:



Reg
30



1 donde R es un radical trimetoxifenilo, dimetoxifenilo o me-
tilendioxifenilo o una sal de adición con ácido farmaceutica-
mente aceptable del mismo, cuyo procedimiento comprende la
etapa de hidrogenar un compuesto dihidroisoquinoleína de
5 fórmula:

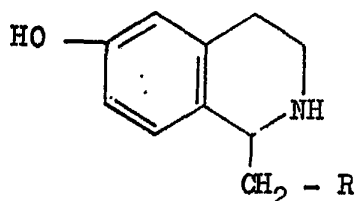


10

donde R tiene el mismo significado dado anteriormente, y si
es preciso, convertir además el producto resultante en una
sal de adición con ácido farmacéuticamente aceptable del
mismo.

15

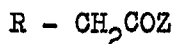
2. Un procedimiento para la preparación de
un compuesto tetrahydroisoquinoleína de fórmula:



20

donde R es un radical trimetoxifenilo, dimetoxifenilo o me-
tilendioxifenilo, o una sal de adición con ácido farmaceuti-
camente aceptable del mismo, cuyo procedimiento comprende
las etapas de condensar 3-hidroxifenetilamina con un compues-
to de ácido fenilacético de fórmula:

25



donde Z es un radical hidroxilo o alcoxi o un átomo de haloge-
no y R tiene el mismo significado dado anteriormente, some-
ter el compuesto N-(3-hidroxifenetil)-2-fenilacetamida re-
sultante a ciclación intramolecular, hidrogenar el compues-
to de dihidroisoquinoleína resultante y, si es preciso, con-

30



1 vertir además el producto resultante en una sal de adición
con ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 3. Un procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque se obtiene 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-
-6-hidroxi-1,2,3,4,-tetrahidroisoquinoleina o una sal de
adición con ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 4. Un procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque se obtiene 1-(2,3,4-trimetoxibencil)
-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina o una sal de
adición con ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 5. Un procedimiento según la reivindicación, 1,
caracterizado porque se obtiene 1-(3,4,dimetoxibencil)-6-
hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina o una sal de adición
con ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 6. Un procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque se obtiene 1-(3,4-metilendioxi-bencil)
-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina o una sal de
adición con ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 7. Un procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque se obtiene un hidrocioruro de 1-(3,4,
5-trimetoxibencil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolei-
na.

30 8. Un procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque se obtiene un hidrohialuro de 1-(2,3,4-
trimetoxibencil)-6-hidroxi-1,2,3,4,tetrahidroisoquinoleina.

35 9. Un procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque se obtiene un hidrohialuro de 1-(3,4-di-
metoxibencil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina.

40 10. Un procedimiento según la reivindicación
1, caracterizado porque se obtiene un hidrohialuro de 1-(3,4-

pey



1 metilendioxibencil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolei
na.

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

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

Madrid, 15 Abril 1.974

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25

30
30