

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 462062	10 A1
21	22	
FECHA DE PRESENTACION		
1.9.77		

A1 462062 780616 C07D 21/704

PATENTE DE INVENCION

COMO DIVISIONAL DE LA PATENTE No 450.550 del 6.8.76

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
33283/75	9.8.75	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

24 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE TETRA  
HIDROISOQUINOCELINA

71 SOLICITANTE (S)

BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, Gran Bretaña

72 INVENTOR (ES)

Derek Victor Gardner.

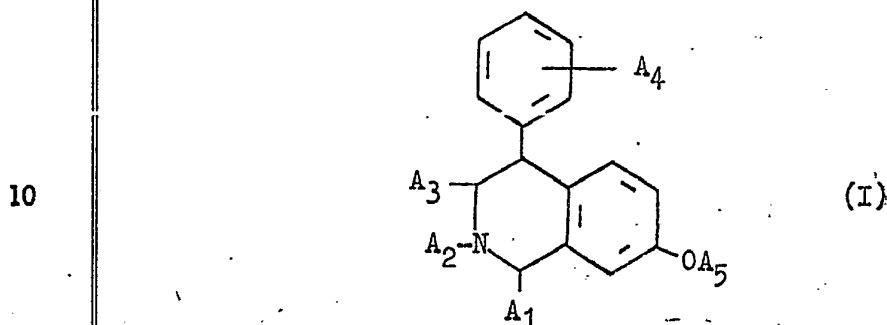
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

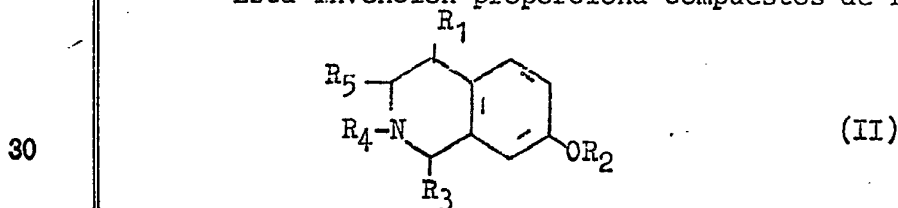
1           Esta invención se refiere a nuevos compuestos, a su  
preparación y a composiciones farmacéuticas que los con-  
tienen.

5           En la memoria de la patente británica n°1.335.261  
se indica, entre otras cosas, que los compuestos de fór-  
mula (I):

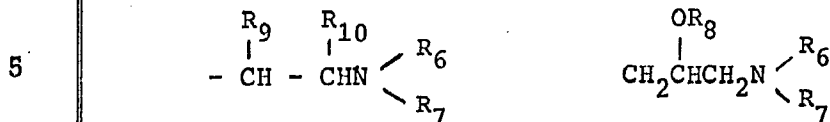


15           donde  $A_1$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  $A_2$  es un gru-  
po alquilo  $C_{1-4}$  o fenilo,  $A_3$  es un átomo de hidrógeno,  $A_4$  es  
un átomo de halógeno o un grupo nitro, amino o amino susti-  
tuido y  $A_5$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ .  
20           poseen actividad anti-depresora. En la patente estadouniden-  
se n°3.870.722 se indica, entre otras cosas, que los compues-  
tos de fórmula (I) donde  $A_1$  es un átomo de hidrógeno,  $A_2$  es  
un grupo metilo,  $A_3$  es un grupo alquilo  $C_{4-8}$ ,  $A_4$  es un átomo  
de hidrógeno y  $A_5$  es un grupo alquilo inferior, poseen  
25           actividad hipolipidémica. Ahora hemos encontrado que los com-  
puestos de fórmula (I) pueden servir como productos interme-  
dios en la preparación de nuevos éteres básicos que poseen  
actividad anoréxica y modificadora del humor.

30           Esta invención proporciona compuestos de fórmula (II):



1 y sales de los mismos, donde  $R_1$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo, naftilo, aralquilo, fenilo sustituido o naftilo sustituido;



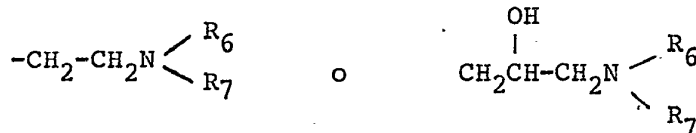
donde  $R_6$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,  $R_7$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, toilo o bencilo o  $R_6$  está unido a  $R_7$  de manera que el radical  $NR_6R_7$  es un anillo de 5, 6 o 7 miembros;  $R_8$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$  o está unido a  $R_6$  para formar parte de un anillo morfolino y  $R_9$  y  $R_{10}$  son cada uno de ellos hidrógeno o grupos alquilo  $C_{1-4}$ ;  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o trifluormetilo;  $R_4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , bencilo o fenilo  
10  
15  
es un grupo acilo conteniendo de 2 a 7 átomos de carbono y  $R_5$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .

Por el término "grupo fenilo o naftilo sustituido" se entiende un grupo fenilo o naftilo sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno o un grupo trifluormetilo, alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , nitro, amino, metilamino, dimetilamino, dietilamino, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ciano, carbamido, sulfonamido, trifluormetoxi o trifluormetiltio o con un grupo acilo de hasta 7 átomos de carbono.

25  
Por el término "grupo aralquilo" se entiende un grupo bencilo o benzohidrilo o un grupo bencilo o benzohidrilo sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno o grupos trifluormetilo, alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , nitro, amino o ciano.

30  
Adecuadamente  $R_1$  es un grupo fenilo o naftilo o un grupo fenilo sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo o un grupo metilo, metoxi o trifluormetilo.

1 Adecuadamente R<sub>2</sub> es un grupo:



5 donde R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son los definidos en relación con la fórmula (II).

Adecuadamente R<sub>6</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

10 Adecuadamente R<sub>7</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o bencilo.

Más adecuadamente R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Preferiblemente R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno.

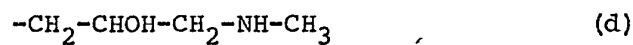
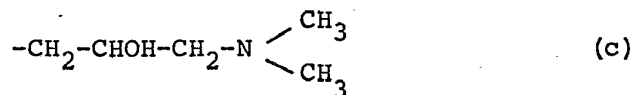
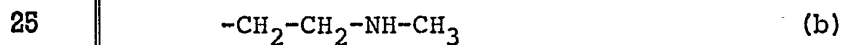
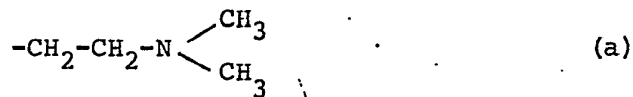
15 Más adecuadamente R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o bencilo.

Preferiblemente R<sub>4</sub> es un grupo metilo.

Más adecuadamente R<sub>5</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>.

20 Preferiblemente R<sub>5</sub> es un átomo de hidrógeno.

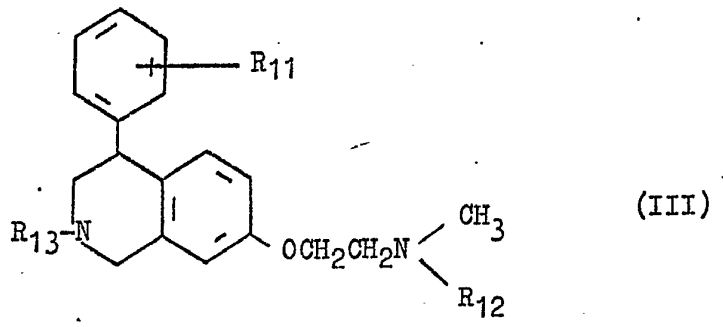
Los significados especialmente adecuados de R<sub>2</sub> son los de subfórmulas (a) - (d):



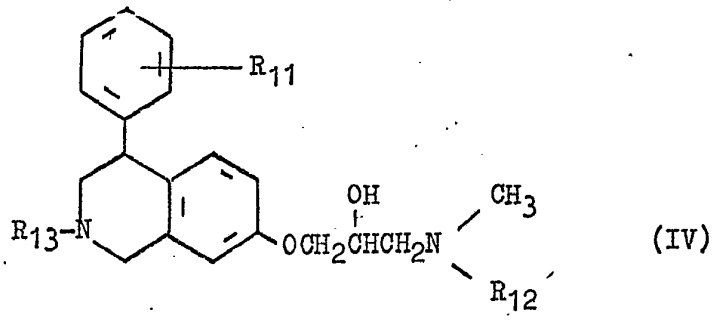
30 Son compuestos especialmente adecuados de fórmula (II) los de fórmulas (III), (IV), (V) y (VI):

1

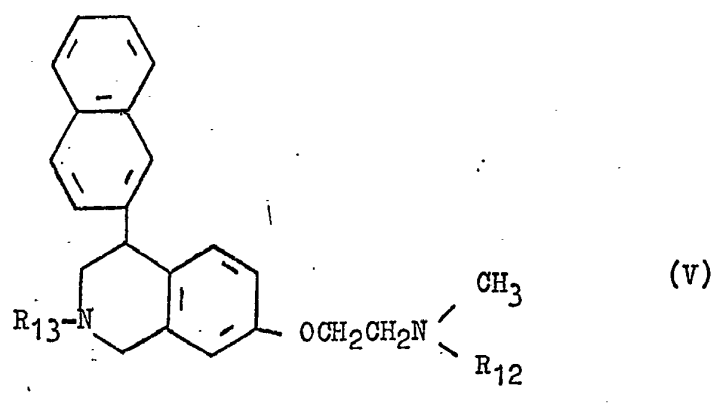
5



10

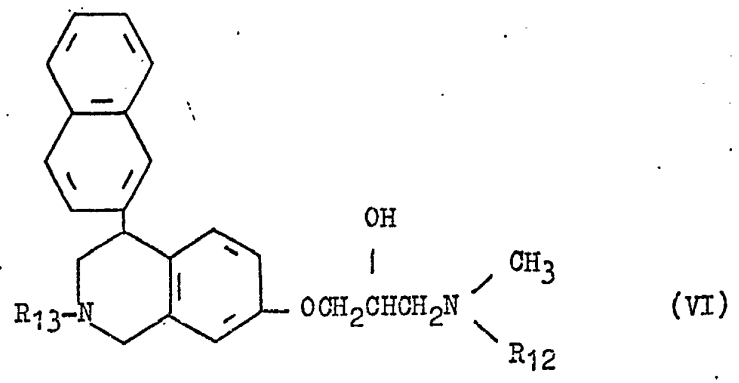


15



20

25



30

1 y sales de los mismos, donde  $R_{11}$  es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo nitro, trifluormetilo, metilo o metoxi y  $R_{12}$  y  $R_{13}$  son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo.

5 Adecuadamente  $R_{11}$  es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo trifluormetilo.

Los compuestos preferidos para inducir la anorexia son aquéllos donde  $R_{11}$  es un átomo de 4-flúor o 4-cloro o un grupo 4-trifluormetilo.

10 Los compuestos preferidos útiles en el tratamiento de la depresión son aquéllos donde  $R_{11}$  es un grupo 3-trifluormetilo.

Adecuadamente  $R_{12}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

15 Preferiblemente  $R_{12}$  es un grupo metilo.

Adecuadamente  $R_{13}$  es un grupo metilo o etilo.

Preferiblemente  $R_{13}$  es un grupo metilo.

20 Los compuestos de fórmula (II) existen en forma de varios estereoisómeros. Por consiguiente, esta invención proporciona los compuestos de fórmula (II) como estereoisómeros puros o como mezclas de estos estereoisómeros.

25 Como los compuestos de esta invención son bases nitrogenadas, son capaces de formar sales de adición de ácido de manera convencional. Normalmente, estas sales son las formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido cítrico, acético, propiónico, láctico, tartárico, mandélico, succínico, oleico, glutárico, glucónico, metanosulfónico, toluensulfónico, sulfúrico, fosfórico, bromhídrico o clorhídrico.

30 Los compuestos de fórmula (II) afectan al sistema ner-

1 vioso central. Así, según la dosis utilizada, ciertos com-  
puestos de fórmula (II) son capaces de producir efectos ano-  
réticos o modificadores del humor en los mamíferos.

5 Por consiguiente, en uno de sus aspectos, esta inven-  
ción proporcionó composiciones farmacéuticas que contienen un  
compuesto de la misma como se ha descrito antes junto con un  
vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Normalmente, las composiciones de esta invención son  
adecuadas para la administración oral a seres humanos aunque  
también se consideran las composiciones adaptadas a la adminis-  
tración parenteral.

15 Las formas de dosificación más adecuadas son las dosis  
unitarias como tabletas, cápsulas, papelillos y similares,  
que contienen una cantidad predeterminada de producto activo.

20 Estas dosis unitarias normalmente contienen de 0,05 a  
200 mg y preferiblemente de 0,5 a 100 mg de producto activo  
y pueden ser tomadas una vez o varias veces al día de acuerdo  
con la dosis deseada. Generalmente un adulto humano recibirá  
de 0,5 a 500 mg diarios.

25 Si la composición de esta invención se destina a la  
producción de anorexia, normalmente la composición adoptará  
la forma de dosis unitaria sólida que contiene de 0,5 a 200  
mg de ingrediente activo, por ejemplo de 1 a 100 mg de ingre-  
diente activo.

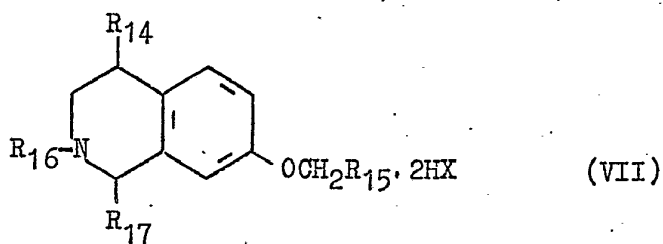
30 Si la composición de esta invención se destina a modi-  
ficar el humor, por ejemplo por sus efectos antidepresores,  
probablemente se utilizará como dosis unitaria sólida que  
contiene de 0,05 a 50 mg de ingrediente activo, por ejemplo  
de 1 a 25 mg de ingrediente activo.

En otro aspecto, esta invención proporciona un método

1 de supresión del apetito, que consiste en administrar una  
cantidad anoréxicamente efectiva de un compuesto de la in-  
vención.

5 En otro aspecto, esta invención proporciona un méto-  
do de reducción de la depresión que consiste en administrar  
una cantidad antidepresoramente efectiva de un compuesto de  
esta invención.

10 La útil actividad anoréxica de los compuestos de esta  
invención puede ser determinada mediante la administración  
oral del compuesto a ratas hambrientas y medida de la reduc-  
ción de su toma de alimento. Los resultados dados en la Ta-  
bla I se obtuvieron para compuestos de fórmula (VII):



20

25

30

TABLA I

Actividad anoréxica de algunos compuestos de la invención

X	R <sub>14</sub>	R <sub>15</sub>	R <sub>16</sub>	R <sub>17</sub>	Anorexia, %	Dosis, mg/kg
Cl	fenilo	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	64	20
Cl	fenilo	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	16	25
Cl	fenilo	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	22	40
Br	3-CF <sub>3</sub> fenilo	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4	25
Br	4-CF <sub>3</sub> fenilo	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	32	20
Br	2-naftilo	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	76	25
Br	4-Cl-fenilo	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	81	24,2
Cl	fenilo	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	65	20
Br	fenilo (a)	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	41	25,4
Br	fenilo (b)	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	14	25,4
Br	fenilo	-CH-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   OH	CH <sub>3</sub>	H	54	26,2

(a) isómero más lento en cromatografía en capa fina (eluyente éter de petróleo)

(b) isómero más rápido en cromatografía en capa fina (eluyente éter de petróleo)

TABLA I

Actividad anoréxica de algunos compuestos de

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

X	R <sub>14</sub>	R <sub>15</sub>	R <sub>16</sub>	R <sub>17</sub>
Cl	fenilo	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
Cl	fenilo	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
Cl	fenilo	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
Br	3-CF <sub>3</sub> fenilo	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
Br	4-CF <sub>3</sub> fenilo	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
Br	2-naftilo	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
Br	4-Cl-fenilo	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
Cl	fenilo	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
Br	fenilo (a)	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Br	fenilo (b)	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Br	fenilo	-CH(OH)-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H

(a) isómero más lento en cromatografía en capa fina (eluyente éter de p

(b) isómero más rápido en cromatografía en capa fina (eluyente éter de

TABLA I

Manoréxica de algunos compuestos de la invención

	<u>R<sub>16</sub></u>	<u>R<sub>17</sub></u>	<u>Anorexia, %</u>	<u>Dosis, mg/kg</u>
CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	64	20
CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	16	25
CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	22	40
CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4	25
CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	32	20
CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	76	25
CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	81	24,2
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	65	20
CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	41	25,4
CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	14	25,4
2N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	54	26,2

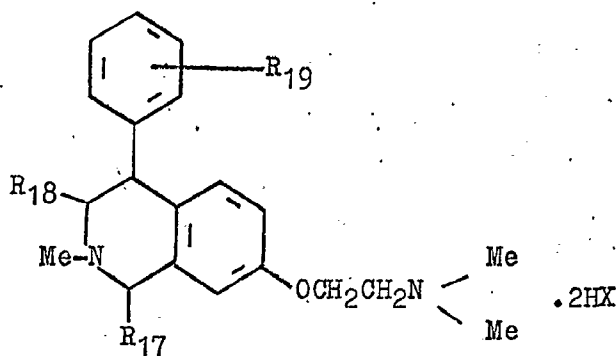
afia en capa fina (eluyente éter de petróleo)

raffa en capa fina (eluyente éter de petróleo)

1 El isómero del dihidrocloruro de 7-dimetilaminoetil-  
oxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína que tiene  
una rotación negativa, produce una anorexia del 65 % a 20 mg/  
kg mientras que el isómero que tiene una rotación positiva  
5 produce una anorexia del 13 % a 20 mg/kg.

Por lo tanto, los isómeros preferidos de los compues-  
tos de fórmula (II) para la inducción de anorexia son aquéllos  
que tienen la misma estereoquímica que el dihidrocloruro de  
(-)-7-dimetilaminoetiloxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-  
10 isoquinoleína.

La útil actividad modificadora del humor de los com-  
puestos de esta invención puede ser determinada mediante un  
ensayo normalizado como el ensayo de prevención de la reser-  
pina que pone de manifiesto la capacidad de los compuestos  
15 para evitar la hipotermia inducida por la reserpina en rato-  
nes. La dosis aproximada en mg/kg a la que ciertos compuestos  
de fórmula (VII b) son activos en el ensayo de prevención de  
la reserpina en el ratón se encuentra en la Tabla II.



1

TABLA II

Dosis a la cual ciertos compuestos de la invención son activos en el ensayo de prevención de la reserpina en ratones

5

HX	R <sub>17</sub>	R <sub>18</sub>	R <sub>19</sub>	Dosis aproximada requerida (mg/kg)
HCl	H	H	H	0,03
HCl	H	H	3-CF <sub>3</sub>	1
(CHOHCO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	H	Me	H	1
HBr	H	H	4-Cl	0,1
HBr	CH <sub>3</sub> (a)	H	H	0,1

10

El hidrocloreuro de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-fenil-isoquinoleína y el hidrocloreuro de 4-(3-trifluormetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-7-(2-dimetilaminoetoxi)isoquinoleína presentan unas DL<sub>50</sub> por vía oral en el ratón de aproximadamente 280 mg/kg y superior a 100 mg/kg, respectivamente.

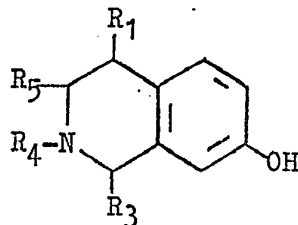
15

Esta invención también proporciona procedimientos para la preparación de los compuestos de la misma, como sigue:

20

(a) Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados a partir del correspondiente compuesto de fórmula (VIII):

25



(VIII)

30

y sus sales, donde R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son los definidos en relación con la fórmula (II), por reacción con un agente eterificante como un compuesto de fórmula QR<sub>2</sub> o una sal de adi-

1 ción de ácido del mismo, donde  $R_2$  es el definido en relación con la fórmula (II) y Q es un grupo fácilmente desplazable.

5 Los grupos Q adecuados son aquellos fácilmente desplazados por grupos nucleofílicos y entre ellos se encuentran los átomos de cloro, bromo y yodo y el grupo hidroxilo esterificado con ácido metanosulfónico, toluensulfónico o un ester activado de un ácido similar.

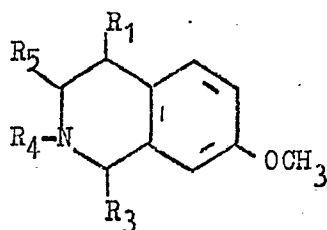
Los grupos Q especialmente adecuados son los átomos de yodo.

10 La reacción de eterificación normalmente se lleva a cabo en un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son los hidrocarburos como tolueno o xileno, los éteres como dimetoxietano o tetrahydrofurano o las cetonas como acetona, alcoholes como etanol y otros disolventes convencionales.

15 Si se desea, el anión del compuesto de fórmula (VIII) puede ser producido antes de la reacción de eterificación o puede ser producido in situ por reacción con una base como NaH o similares.

20 Generalmente se utiliza cualquier temperatura no extrema pero la reacción es prácticamente completa en un tiempo convenientemente corto si se utiliza una temperatura elevada. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo entre 0 y 180°C, preferiblemente entre 50 y 120°C.

25 Los compuestos de fórmula (VIII) pueden ser preparados por desmetilación del correspondiente compuesto de fórmula (IV):

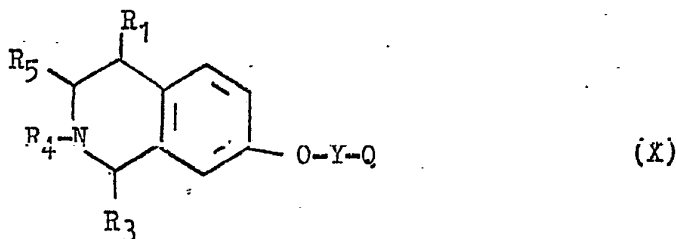


(VIII)

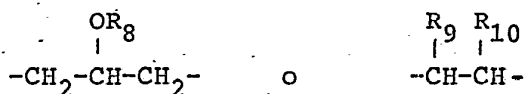
30

1 conseguido mediante tratamiento con un ácido fuerte como ácido bromhídrico.

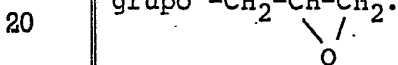
5 (b) Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados por reacción de una amina  $R_6R_7NH$  con un compuesto de fórmula (X):



donde  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  y  $R_7$  son los definidos en relación con la fórmula (II), Y es un grupo



donde  $R_8, R_9$  y  $R_{10}$  son los definidos con respecto a la fórmula (II) y Q es un grupo fácilmente desplazable o, cuando es necesario formar un compuesto de fórmula (II) donde  $R_8$  es un átomo de hidrógeno, Q puede estar unido a Y para formar un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$ .



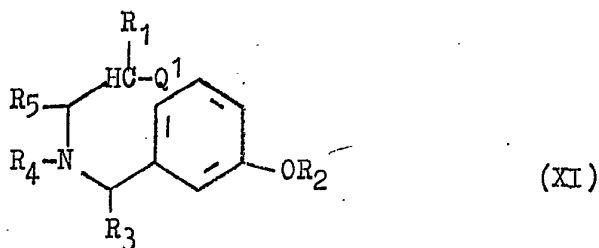
Los grupos Q desplazables adecuados son los definidos anteriormente.

25 Esta reacción puede tener lugar a cualquier temperatura no extrema, por ejemplo entre  $0^\circ$  y  $180^\circ\text{C}$  pero generalmente se efectúa a la temperatura ambiente o a temperaturas moderadamente elevadas, por ejemplo de 12 a  $100^\circ\text{C}$  que son temperaturas especialmente adecuadas.

30 Normalmente la reacción de desplazamiento tiene lugar en un disolvente orgánico como etanol, éter o similares.

(c) Los compuestos de fórmula (II) pueden ser prepa-

1 rados por ciclación de un compuesto de fórmula (XI):



10

y sales del mismo, donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son los definidos en relación con la fórmula (II), y  $Q^1$  es un grupo Q donde Q es un grupo fácilmente desplazable como se ha definido anteriormente.

Adecuadamente  $Q^1$  es un grupo hidroxilo o un grupo aciloxi  $C_{1-4}$ .

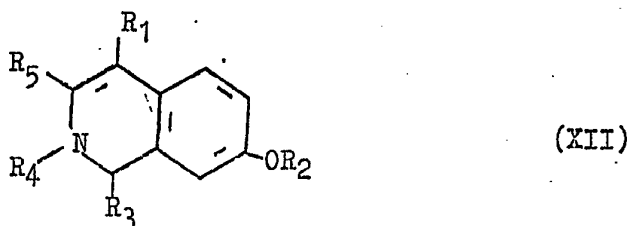
15

Este procedimiento puede ser efectuado en presencia de un agente de ciclación ácido, a una temperatura no extrema, en un disolvente.

20

Los agentes de ciclación ácidos adecuados son el ácido sulfúrico, ácido fosfórico, trifluoruro de boro, cloruro de aluminio, tetracloruro de estaño, etc. Adecuadamente la temperatura está comprendida entre  $10^\circ$  y  $150^\circ C$ .

(d) Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados por reducción de un compuesto de fórmula (XII):



30

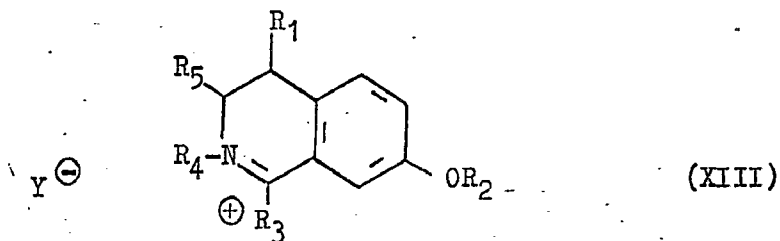
donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son los definidos en relación con la fórmula (II).

Esta reducción puede ser efectuada adecuadamente en presencia de un catalizador de metal de transición e hidró-

1 geno o mediante un hidruro complejo de metal alcalino en un disolvente orgánico, a una temperatura no extrema.

5 Adecuadamente el catalizador de metal de transición es platino, paladio o rodio o un derivado del mismo. Adecuadamente la reducción se lleva a cabo en un alcohol inferior a una temperatura comprendida entre  $-20^{\circ}$  y  $+100^{\circ}\text{C}$ .

Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados por reducción de un compuesto de fórmula (XIII):



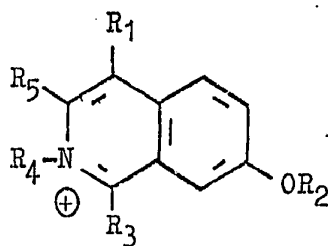
15 donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son los definidos en relación con la fórmula (II) e Y es un anión de un ácido.

Esta reducción puede ser efectuada adecuadamente en presencia de un catalizador de metal de transición e hidrógeno o un hidruro complejo de metal alcalino en un disolvente orgánico, a una temperatura no extrema.

20 Adecuadamente el catalizador de metal de transición es platino, paladio o un derivado de los mismos y el hidruro complejo de metal alcalino es borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio. Adecuadamente la reacción se lleva a cabo en un alcohol inferior o en el caso del hidruro de litio, en un éter de cadena abierta o cíclico.

25 (f) Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados por reducción de un compuesto de fórmula (XIV)

1



(XIV)

5

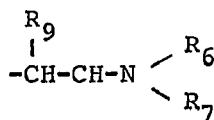
Y<sup>⊖</sup>

donde Y<sup>⊖</sup> es un anion de un ácido.

Esta reducción puede ser efectuada adecuadamente en las condiciones de los procedimientos (d) y (e) antes descritos.

10

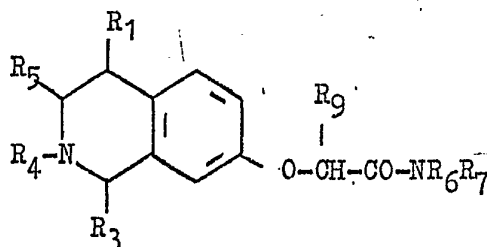
(g) Los compuestos de fórmula (II) donde R<sub>2</sub> es un grupo



15

donde R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>9</sub> son los definidos en relación con la fórmula (II), pueden ser preparados por reducción de un compuesto de fórmula (XV):

20



(XV)

25

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>9</sub> son los definidos en relación con la fórmula (II), con un hidruro metálico complejo capaz de reducir las amidas a aminas.

30

Esta reducción puede efectuarse adecuadamente con hidruro de litio y aluminio en un éter de cadena abierta o cíclico, por ejemplo éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano o similares, a una temperatura no extrema, por ejemplo entre -30° y +100°C.

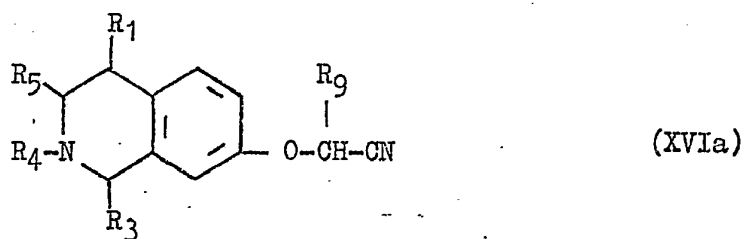
1

(h) Los compuestos de fórmula (II) donde  $R_7$  es un átomo de hidrógeno pueden ser preparados por hidrogenación del correspondiente compuesto de fórmula (II) donde  $R_7$  es un grupo separable por hidrogenolisis.

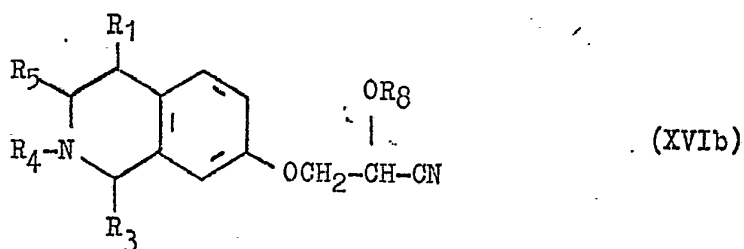
5

(i) Los compuestos de fórmula (II) donde  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_{10}$  son todos ellos átomos de hidrógeno pueden ser preparados por reducción de un compuesto de fórmula (XVI):

10



15



20

donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_8$  y  $R_9$  son los definidos en relación con la fórmula (II).

25

Hemos encontrado que esta reducción puede ser efectuada adecuadamente mediante un hidruro complejo de metal alcalino tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente etéreo, por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura no extrema, v.g. entre  $-30^{\circ}\text{C}$  y  $+100^{\circ}\text{C}$ .

30

(j) Los compuestos de fórmula (II) donde  $R_6$  y/o  $R_7$  son grupos alquilo pueden ser preparados por alquilación de los correspondientes compuestos de fórmula (II) donde  $R_6$  es un átomo de hidrógeno y  $R_7$  es un átomo de hidrógeno o un gru-

1 po alquilo.

5 (k) Los compuestos de fórmula (II) donde  $R_4$  es un grupo alquilo pueden ser preparados por alquilación de los correspondientes compuestos de fórmula (II) donde  $R_4$  es un átomo de hidrógeno.

10 El procedimiento de alquilación en (j) y (k) antes descrito puede ser realizado por métodos convencionales de alquilación. Son métodos de alquilación especialmente adecuados la alquilación reductiva utilizando un aldehído en presencia de un agente reductor. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (II) donde  $R_4$ ,  $R_6$  y/o  $R_7$  son grupos metilo pueden ser preparados por reacción con formaldehído en presencia de ácido fórmico o por reacción con formaldehído en presencia de un agente reductor como hidrógeno y un catalizador de metal de transición. Esta reacción normalmente tiene lugar a una temperatura no extrema, por ejemplo entre -10° y +120°C, v.g. de 10° a 60°C y preferiblemente a la temperatura ambiente. Frecuentemente esta reacción tiene lugar en un disolvente orgánico convencional.

15 20 Se observará que los compuestos de fórmulas (XI), (XII), (XIII) y (XIV) son importantes compuestos intermedios nuevos y como tales constituyen un aspecto importante de esta invención.

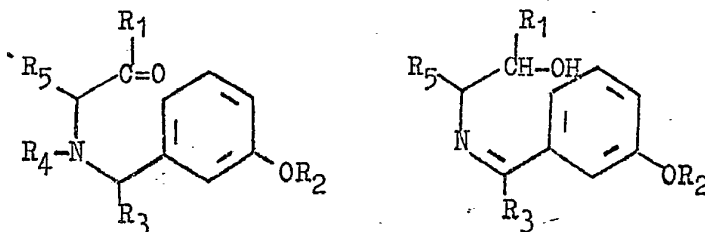
25 Los compuestos de fórmula (X) pueden ser preparados por:

(a) reducción de un compuesto de fórmula (XVII) o (XVIII):

30

-----

1



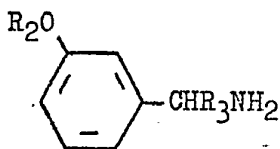
5

con un hidruro metálico complejo o

(b) calefacción de un compuesto de fórmula  $R_1\overset{\text{O}}{\text{C}}=\text{CR}_5$

con un compuesto de fórmula (XIX):

10

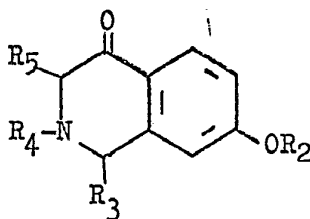


15

en un hidrocarburo inerte; donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son los definidos con respecto a la fórmula (XII).

Los compuestos de fórmula (XII) pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula (XX):

20



25

donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son los definidos en relación con la fórmula (XV) y un derivado metálico R<sub>1</sub>M donde M es Li, Na, MgI, MgBr o MgCl, de forma convencional, seguido de deshidratación.

30

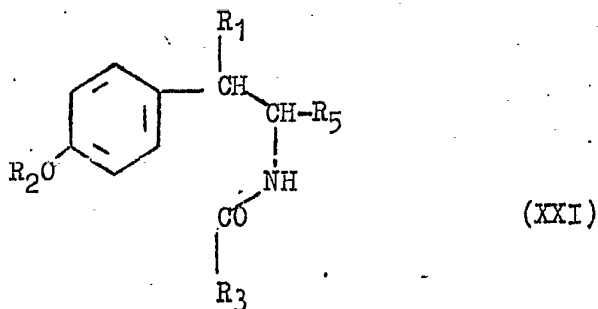
La etapa inicial de esta reacción tiene lugar en medios apróticos, por ejemplo en un disolvente etéreo como éter dietílico, tetrahydrofurano, dimetoxietano o similares. La fase de deshidratación puede ser realizada convenientemen-

1

te utilizando una solución acuosa o alcohólica de un ácido, de manera convencional.

5

Los compuestos de fórmula (XIII) pueden ser preparados por ciclodeshidratación de un compuesto de fórmula (XXI):



10

donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  son los definidos en relación con la fórmula (X), seguido por modificación del grupo amino secundario cuando sea necesario.

15

Este proceso de ciclación se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación y adecuadamente en presencia de pentóxido de fósforo o cloruro de cinc.

20

Ciertos compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados como formas ópticamente activas por resolución de un compuesto de fórmula (IX) como el definido anteriormente, seguida de transformación del compuesto resuelto de fórmula (IX) en un compuesto de fórmula (II) en la forma antes descrita.

25

El compuesto de fórmula (IX) puede ser resuelto por reacción de un compuesto de fórmula (IX) donde  $R_4$  es un átomo de hidrógeno con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido (+) o (-)-tartárico, seguido de conversión de la sal ópticamente activa así formada en la forma ópticamente activa del compuesto de fórmula (IX) con una base.

30

La reacción del compuesto de fórmula (IX) con el

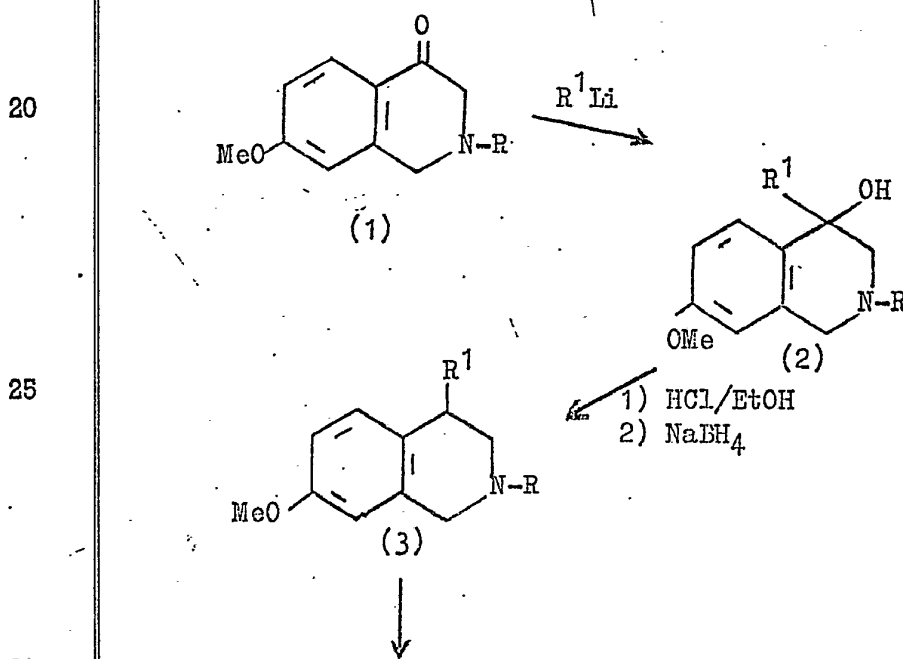
1 ácido ópticamente activo tiene lugar normalmente en un di-  
solvente acuoso u orgánico adecuado, por ejemplo un alcohol  
inferior como metanol o etanol, a una temperatura no extrema  
por ejemplo entre  $-10^{\circ}$  y  $+100^{\circ}\text{C}$ , v.g. a la temperatura  
5 ambiente.

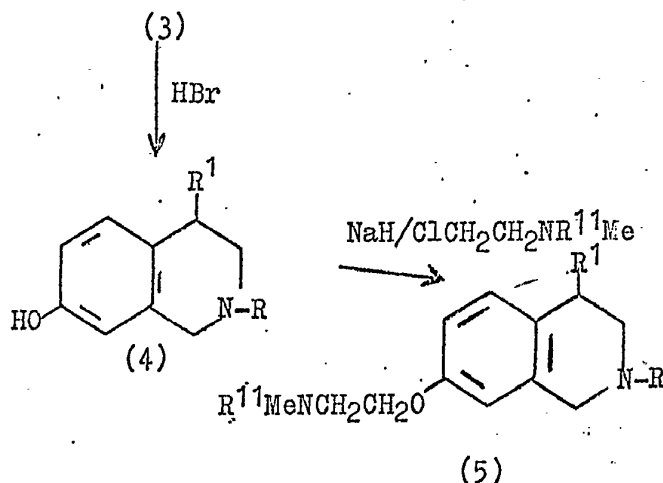
La sal ópticamente activa se convertirá habitualmen-  
te en el compuesto ópticamente activo de fórmula (IX) por  
reacción con una solución de una base inorgánica, tal como  
un carbonato o hidróxido, en agua, a una temperatura no ex-  
trema, por ejemplo a la temperatura ambiente.

10 Los grupos  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  de los compuestos de fór-  
mula (II) pueden ser convertidos en otros grupos  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$   
y  $R_8$  por métodos convencionales muy conocidos por los exper-  
tos en la técnica.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1





10

a) Preparación de 7-metoxi-2,3-dihidro-4(1H)-isoquinolonas  
2-sustituídas (1)

Preparadas de acuerdo con el método de G. Grethe,  
 H.C. Lee, M. Uskokvic y A. Brossi: J.Org.Chem. 1968, 33,  
 491.

15

b) Preparación de 7-metoxi-2-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-  
1,2,3,4-tetrahidro-4-isoquinolinol

(2, R = Me, R<sup>1</sup> = 4-CF<sub>3</sub>Ph)

20

Se añade gota a gota bajo nitrógeno una solución  
 de 6,46 g de (1, R = Me) en 50 ml de tetrahidrofurano seco  
 a una solución de 4-trifluorometilfenil-litio (preparado a  
 partir de 15,0 g de 4-bromobenzotrifluoruro y 28,5 ml de n-  
 butil-litio 2,4N) en tetrahidrofurano seco a -70°. Después  
 25 de la adición, la solución se calienta a la temperatura  
 ambiente y se agita durante la noche. Se añaden gota a gota  
 50 ml de agua y el tetrahidrofurano se separa a presión re-  
 ducida. La capa acuosa se extrae con éter y las capas etéreas  
 se combinan y secan sobre sulfato magnésico. Por separación  
 del disolvente a presión reducida se obtiene el compuesto  
 30 del título que se utiliza sin purificarlo más en la siguien-  
 te reacción.

1

De forma similar se preparan los compuestos (2)

donde;

R = Me      R<sup>1</sup> = fenilo      R = Me      R<sup>1</sup> = 2-naftilo

R = Me      R<sup>1</sup> = 4-fenilo      R = H      R<sup>1</sup> = fenilo

5

R = Me      R<sup>1</sup> = 3-CF<sub>3</sub>-fenilo      R = bencilo      R<sup>1</sup> = fenilo

c) Preparación de 7-metoxi-2-metil-4-(4-trifluormetilfenil)-

1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

(3, R = Me, R<sup>1</sup> = 4CF<sub>3</sub>-fenilo)

10

Se disuelve el aceite crudo (2, R = Me, R<sup>1</sup> = 4 CF<sub>3</sub>Ph) obtenido en la reacción anterior en 100 ml de etanol saturado de cloruro de hidrógeno y la solución se calienta a reflujo durante 2 horas. Se separa el etanol a presión reducida, el aceite residual se disuelve en 100 ml de metanol y se añaden poco a poco 7 g de borohidruro sódico. La solución se deja en reposo durante media hora. Se separa el metanol a presión reducida y el residuo se recoge en diclorometano y agua y la capa acuosa se extrae con diclorometano. Por separación del disolvente a presión reducida se obtiene un aceite que se recoge en éter y se extrae con ácido clorhídrico diluido (2N). La capa acuosa se alcaliniza (NaOH, 2H), se extrae con éter y se secan las capas orgánicas. Por separación del disolvente a presión reducida se obtiene el compuesto del título.

15

20

25

χ(CDCl<sub>3</sub>): 7,63 (3H, s), 7,55-6,85 (2H, m), 6,35 (2H, s), 6,25 (3H, s), 5,75 (1H, t), 3,5-3,1 (3H, m), 2,75-2,35 (m).

De forma similar se preparan:

30

(3, R = Me, R<sup>1</sup> = fenilo) χ(CDCl<sub>3</sub>): 7,6 (3H, s), 7,5-6,8 (2H, m), 6,35 (2H, s), 6,25 (3H, s), 5,8 (1H, dd), 3,5-3,1 (3H, m), 2,8 (5H, s); p.f. (como hidrocloreuro) 220-225°.

(3, R = Me, R<sup>1</sup> = 4-Cl-fenilo) χ(CDCl<sub>3</sub>): 7,65 (3H, s),

1 7,5-6,9 (2H, m), 6,4 (2H, s), 6,3 (3H, s), 5,85 (1H, t, J = 6 Hz), 3,5-3,1 (3H, m), 3,0-2,6 (4H, m); p.f. (como dihidrocloruro) 244-6° (metanol-éter dietílico).

5 (3, R = Me, R<sup>1</sup> = 3 CF<sub>3</sub>-fenilo)  $\tau$ (CDCl<sub>3</sub>): 7,65 (3H, s), 7,5-6,9 (2H, m), 6,4 (2H, s), 6,3 (3H, s), 5,8 (1H, t), 3,5-3,2 (3H, m), 2,85-2,3 (4H, m).

(3, R = Me, R<sup>1</sup> = 2-naftilo)  $\tau$ (CDCl<sub>3</sub>): 7,62 (3H, s), 7,43-6,78 (2H, m), 6,33 (2H, s), 6,28 (3H, s), 5,61 (1H, t), 3,53-3,02 (3H, m), 2,83-1,93 (7H, m).

10 (3, R = H, R<sup>1</sup> = fenilo) p.f. 212-14° (etanol-éter dietílico).

(3, R = bencilo, R<sup>1</sup> = fenilo)  $\tau$ (CDCl<sub>3</sub>): 6,8-7,3 (2H, m), 6,4 (3H, s), 6,3-6,45 (4H, s ancho), 5,9 (1H, m), 3,2-3,5 (3H, m), 2,9 (5H, s), 2,85 (5H, s).

15 d) Preparación de 7-hidroxi-2-metil-4-(4-trifluormetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (4, R = Me, R<sup>1</sup> = 4CF<sub>3</sub>-fenilo)

20 Se añaden 100 ml de ácido bromhídrico al 48 % a 7,0 g de (3, R = Me, R<sup>1</sup> = 4CF<sub>3</sub>Ph) y la solución se calienta a reflujo durante 4,5 horas y después se deja en reposo durante 16 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua, se agrega bicarbonato sódico sólido hasta que la solución es básica y la solución se extrae con diclorometano. Se combinan las capas orgánicas y se secan sobre sulfato magnésico. Por separación del disolvente a presión reducida se obtienen 5,13 g del compuesto del título en forma de espuma.

25  $\tau$ (CDCl<sub>3</sub>): 7,6 (3H, s), 7,3-6,8 (2H, m), 6,6 (2H, s), 5,7 (1H, m), 3,45 (3H, s), 2,85-2,4 (4H, m), 0,9 (1H, s).

30 De forma similar se preparan:

1 (4, R = Me, R<sup>1</sup> = fenilo)  $\tau$ (CDCl<sub>3</sub>): 7,53 (3H, s), 7,4-6,6 (2H, m), 6,3 (2H, s), 5,75 (1H, m), 3,5 (3H, s), 2,9 (5H, s), 1,3 (1H, s), p.f. 162-4° (éter de petróleo).

5 (4, R = Me, R<sup>1</sup> = 4-Cl-fenilo)  $\tau$ (CDCl<sub>3</sub>): 7,65 (3H, s), 7,55-6,9 (2H, m), 6,4 (2H, s), 5,9 (1H, m), 3,4 (3H, s), 2,85 (4H, s).

(4, R = Me, R<sup>1</sup> = 3-CF<sub>3</sub>-fenilo)  $\tau$ (CDCl<sub>3</sub>): 7,65 (3H, s), 7,3-6,25 (2H, m), 6,5 (2H, s), 5,7 (1H, m), 3,5 (3H, s), 2,9-2,5 (4H, m), 2,4 (1H, s).

10 (4, R = Me, R<sup>1</sup> = 2-naftilo)  $\tau$ (CDCl<sub>3</sub>): 7,6 (3H, s), 7,45-6,7 (2H, m), 6,5 (2H, s), 5,6 (1H, m), 3,8-3,2 (3H, m), 3,0-2,1 (7H, m), 1,5 (1H, s).

(4, R = H, R<sup>1</sup> = fenilo) p.f. 220-224° (desc). (éter dietílico - éter de petróleo).

15 (4, R = bencilo, R<sup>1</sup> = fenilo)  $\tau$ (CDCl<sub>3</sub>): 6,8-7,3 (2H, m), 6,25 (4H, s ancho), 5,85 (1H, m), 3,2-3,6 (3H, m), 2,85 (5H, s), 2,78 (5H, s), 2(1H ancho).

20 e) Preparación de 7-(dimetilaminoetiloxi)-2-metil-4-(4-trifluormetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (5, R = Me, R<sup>1</sup> = 4-CF<sub>3</sub>-fenilo, R<sup>11</sup> = Me)

25 Se añaden 0,34 g de una dispersión al 80 % en aceite de hidruro sódico a 2,9 g de (4, R = Me, R<sup>1</sup> = 4-CF<sub>3</sub>Ph) en 60 ml de tetrahidrofurano seco. Se añaden 1,1 g de cloruro de dimetilaminoetilo y yoduro sódico y la mezcla se calienta a reflujo durante 48 horas. El disolvente se separa a presión reducida, el residuo se disuelve en agua y éter y la capa acuosa se extrae con éter. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato magnésico. Por separación del disolvente a presión reducida se obtiene un aceite que se cromatografía en alúmina. Por elución con cloroformo-éter (1:4) se obtiene

30

1 el compuesto del título en forma de aceite. Por tratamiento con bromuro de hidrógeno etéreo se obtiene la sal dihidrobromuro (p.f. 157-60°, etanol-éter).

5  $\zeta(\text{CDCl}_3)$ , base libre: 7,8 (6H, s), 7,75 (3H, s), 7,4 (2H, E, J = 6 Hz), 7,6-6,9 (2H, m), 6,5 (2H, s), 6,1 (2H, E, J = 6 Hz), 5,9 (1H, E, J = 6 Hz), 3,5 (3H, s), 2,95-2,55 (4H, m).

10  $\zeta(\text{DMSO})$  dihidrobromuro: 7,07 (6H, s), 7,0 (3H, s), 6,6-6,05 (4H, m), 6,0-5,0 (5H, m), 3,5-3,0 (3H, m), 3,0-2,5 (4H, m).

Análisis para  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ :

Calculado : C, 46,68; H, 5,04; N, 5,19 %

Encontrado: C, 46,56; H, 5,00; N, 4,73

De forma similar se preparan:

15 (5, R = Me,  $\text{R}^1$  = fenilo,  $\text{R}^{11}$  = Me)  $\zeta(\text{CDCl}_3)$  base libre: 7,72 (6H, s), 7,65 (3H, s), 7,35 (2H, t, J = 6 Hz), 6,8-7,7 (2H, m), 6,4 (2H, s ancho), 5,03 (2H, t J = 6 Hz), 5,85 (1H, m), 3,2-3,5 (3H, m), 2,88 (5H, s); p.f., dihidrocloruro, 200° (desc.) (etanol-acetato de etilo).

20 (5, R = Me,  $\text{R}^1$  = 4-ClPh,  $\text{R}^{11}$  = Me)  $\zeta(\text{DMSO})$  dihidrobromuro: (6H, s), 7,0 (3H, s), 6,8-6,1 (5H, m), 5,8-5,2 (4H, m), 3,5-2,9 (3H, m), 2,9-2,4 (4H, m), 0,5-0,5 (2H, s ancho); p.f. 173-176° (etanol-éter).

25 (5, R = Me,  $\text{R}^1$  = 3-CF<sub>3</sub>-fenilo,  $\text{R}^{11}$  = Me)  $\zeta(\text{CDCl}_3)$  base libre: 7,7 (6H, s), 7,67 (3H, s), 7,35 (2H, t, J = 6 Hz), 7,6-6,9 (2H, m), 6,4 (2H, s), 6,0 (2H, t, J = 6 Hz), 5,8 (1H, t, J = 6 Hz), 3,4 (3H, s), 2,9-2,4 (4H, m).

30  $\zeta(\text{DMSO})$  dihidrobromuro: 7,15 (6H, s), 7,05 (3H, s), 6,8-6,1 (4H, m), 5,8-5,2 (5H, m), 3,6-3,0 (3H, m), 2,9 (4H, s), 0,5-1,0 (2H, ancho, reemplazable en D<sub>2</sub>O); p.f. 195-199°

1 etanol-éter).

(5, R = Me, R<sup>1</sup> = 2-naftilo, R<sup>11</sup> = Me)  $\gamma$ (CDCl<sub>3</sub>) base libre: 7,8 (6H, s), 7,7 (3H, s), 7,3 (2H, t, J = 6 Hz), 7,6-6,9 (2H, m), 6,4 (2H, s), 6,05 (2H, t, J = 6 Hz), 5,7 (1H, t), 3,6-3,1 (3H, m), 3,0-2,1 (7H, m).

Dihidrobromuro: p.f. 172-175° (etanol-éter).

(5, R = H, R<sup>1</sup> = fenilo, R<sup>11</sup> = Me)  $\gamma$ (CDCl<sub>3</sub>) base libre: 7,7 (6H, s), 7,3 (2H, t, J = Hz), 6,6-7,1 (2H, m); 5,8-6,1 (5H, m), 4,9 (1H, s ancho, intercambio con D<sub>2</sub>O), 3,3-3,45 (3H, m), 2,7-3,0 (5H, m); p.f. de hidrocloreuro) 200° (desc.) (etanol-acetato de etilo).

(5, R = bencilo, R<sup>1</sup> = fenilo, R<sup>11</sup> = Me)  $\gamma$ (CDCl<sub>3</sub>) base libre: 7,70 (6H, s), 7,32 (2H, t, J = 6 Hz), 6,8-7,3 (2H, m), 6,36 (2H, s ancho), 6,3 (2H, s ancho), 6,0 (2H, t, J = Hz), 5,95 (1H, m), 3,3-3,5 (3H, m), 2,8-5H, s), 2,75 (5H, s); p.f. (dihidrocloruro, monohidrato) 192-194° (etanol-acetato de etilo).

(5, R = Me, R<sup>1</sup> = fenilo, R<sup>11</sup> = bencilo)  $\gamma$ (CDCl<sub>3</sub>) base libre: 7,7 (3H, s), 7,65 (3H, s), 7,2 (2H, t, J = 6 H), 7,4-6,9 (2H, m), 6,4 (4H, s + s), 6,0 (2H, t, J = 6 Hz), 5,9 (1H, m), 3,5-3,2 (3H, m), 2,8 (5H, s), 2,7 (5H, s).

Preparación de 2-metil-7-(metilaminoetiloxi)-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

(5, R = Me, R<sup>1</sup> = fenilo, R<sup>11</sup> = H).

$\gamma$ (DMSO) dihidrocloruro: 7,4 (3H, s), 7,2 (3H, s), 6,9-6,1 (4H, m), 5,9-5,2 (5H, m), 3,5-3,0 (3H, s), 2,6 (5H, s), 0,5 (2H, s ancho); p.f. 188-192° (etanol).

30

EJEMPLO 2

1

5

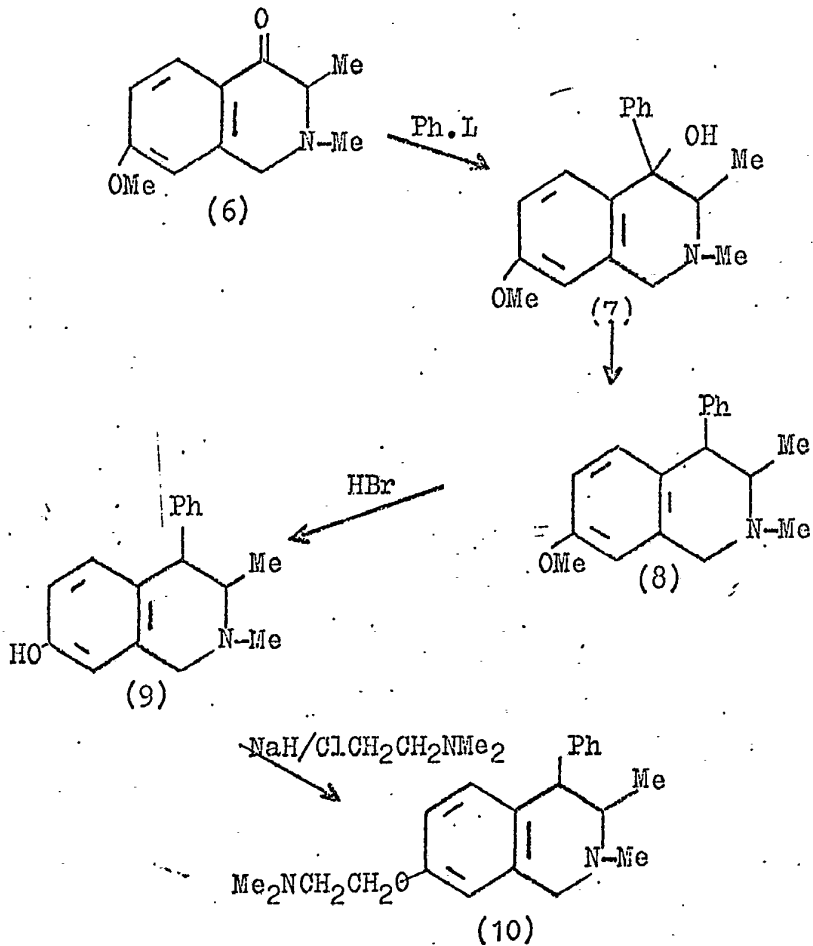
10

15

20

25

30



a) 2,3-Dimetil-7-metoxi-2,3-dihidro-4-(1H)-isoquinolonas (6)

Se preparan de acuerdo con G. Grete y colaboradores, J. Org.Chem. 1968, 33, 491.

b) Preparación de 2,3-dimetil-7-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-isoquinolanol (7)

Se añaden gota a gota 126 ml de fenil-litio 2N, bajo nitrógeno, a una solución de 21 g de (6) en 200 ml de tetrahidrofurano seco a 70°. La solución se calienta a la tempera-

1 tura ambiente y se agita durante una hora. Se añaden 50 ml  
de agua y el tetrahidrofurano se separa a presión reducida.  
El residuo se extrae con éter y las capas etéreas combinadas  
se secan sobre sulfato magnésico. Por separación del disol-  
5 viente a presión reducida se obtiene el compuesto del título.

c) Preparación de 2,3-dimetil-7-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-te-  
trahidroisoquinoleína (8)

Se añaden 800 ml de cloruro de hidrógeno etanólico sa-  
turado a 21 g de (7) y la solución se calienta a reflujo  
10 durante 2 horas y se deja en reposo a la temperatura ambiente  
durante 16 horas. Se separa el etanol a presión reducida, se  
recoge el residuo en etanol y se añaden poco a poco 30 g  
de borohidruro sódico. El metanol se separa a presión reduci-  
da y el residuo se recoge en agua y éter. La capa acuosa se  
15 extrae con éter y las capas etéreas combinadas se extraen  
con ácido sulfúrico diluido (2N). Las capas ácidas se alcali-  
nizan y extraen con éter. Las capas etéreas combinadas se se-  
can sobre sulfato magnésico. Por separación del disolvente  
a presión reducida se obtiene el compuesto del título en  
20 forma de aceite.

$\tau$ (CDCl<sub>3</sub>): 9,15 (3H, d, J = 6 Hz), 7,6 (3H, s), 7,1 (1H,  
dq), 6,2 (3H, s), 6,1 (2H, s), 5,9 (1H, d, J = 6 Hz), 3,4-3,0  
(3H, m), 2,7 (5H, s).

25 d) Preparación de 2,3-dimetil-7-hidroxi-4-fenil-1,2,3,4-te-  
trahidroisoquinoleína (9)

Se añaden 100 ml de ácido bromhídrico a 8,5 g de (8)  
y la solución se calienta a reflujo durante 2 horas y des-  
pués se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la  
noche. La mezcla de reacción se vierte en agua y se añade bi-  
30 carbonato sódico hasta que la solución es básica. Se extrae

1 la solución con cloroformo y se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato magnésico. Por separación del disolvente a presión reducida se obtiene el compuesto del título en forma de espuma con rendimiento cuantitativo.

5  $\tau$ (CDCl<sub>3</sub>): 9,1 (3H, d, J = 6 Hz), 7,35 (3H, s), 6,7 (1H, m), 6,1 (2H, s), 5,4 (1H, d, J = 6 Hz), 3,3 (3H, s), 2,85 (5H, s), 1,35 (1H, s ancho).

e) Preparación de 2,3-dimetil-7-dimetilaminoetiloxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (10)

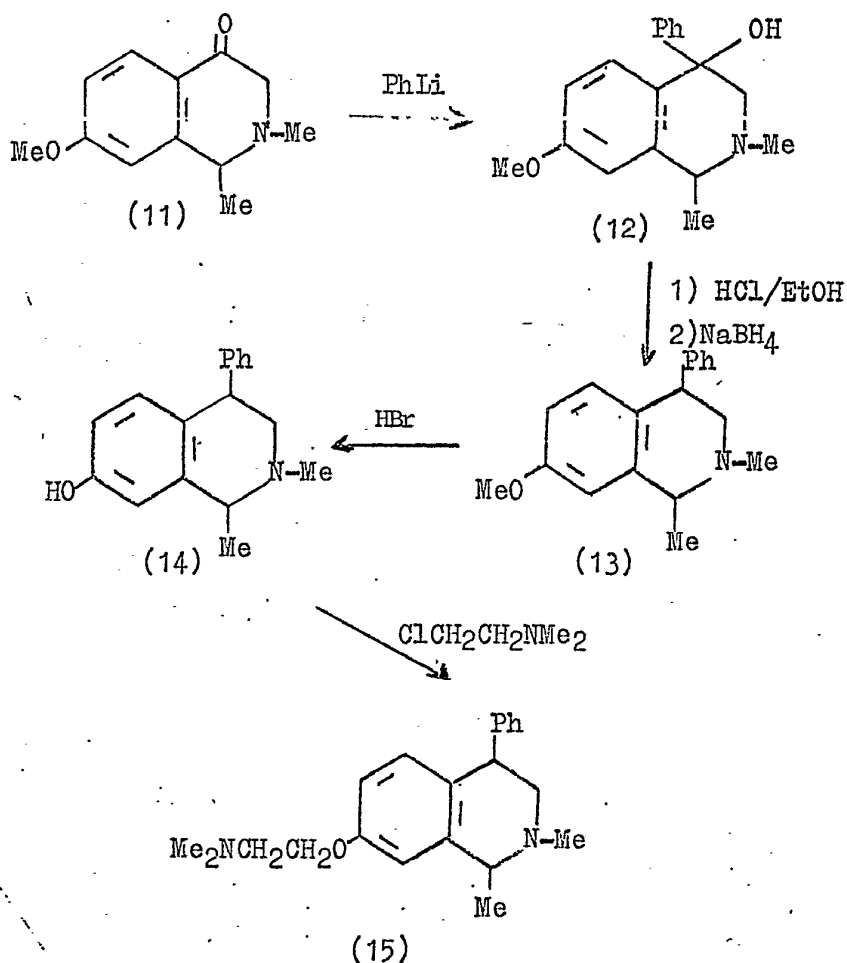
10 Se añaden 0,5 g de hidruro sódico a una solución de 5 g de (9) en 100 ml de tetrahidrofurano seco y la mezcla se agita durante media hora. Se añaden 3,22 g de cloruro de dimetilaminoetilo y 0,05 g de yoduro sódico y la mezcla se calienta a reflujo durante 48 horas. Se separa el disolvente a presión reducida y el residuo se recoge en agua y éter. La capa acuosa se extrae con éter y se secan las capas etéreas sobre sulfato magnésico. Por separación del disolvente a presión reducida se obtiene un aceite que se cromatografía en alúmina. Por elución con cloroformo/éter 1:1 se obtienen 2,1 g del compuesto del título en forma de aceite. El aceite se recoge en butan-2-ona y se trata con una cantidad estequiométrica de ácido d-tartárico. El ditartrato precipitado (p.f. 88-92°) se recoge y se calienta a 60° a 0,2 mm durante 20 horas para completar la eliminación de la butan-2-ona.

25  $\tau$ (CDCl<sub>3</sub>) base libre: 9,2 (3H, d, J = 6 Hz), 7,7 (6H, s), 7,65 (3H, s), 7,35 (2H, t, J = 6 Hz), 7,35 (1H, m), 6,3 (2H, m), 6,0 (2H, t, J = 6 Hz), 6,0 (1H, d, J = 6 Hz), 3,5-3,1 (3H, m), 2,85 (5H, s).

30  $\tau$ (DMSO) ditartrato: 9,2 (3H, d, J = 6 Hz), 7,55 (3H, s), 7,3 (6H, s), 7,35 (1H, m), 6,7 (2H, m), 6,0 (2H, m), 5,8 (7H,

s), 3,2 (3H, s), 2,8 (5H, s), 2,3 (8H, s, desaparece con D<sub>2</sub>O).

EJEMPLO 3



a) 1,2-Dimetil-7-metoxi-2,3-dihidro-4(1H)-isoquinolona (11).

Se prepara de acuerdo con J.Org.Chem. 1968, 33, 491.

b) 1,2-Dimetil-7-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-isoquinolinol (12)

Se prepara de forma idéntica a la utilizada para el análo

1

go 3-metilico (7). El espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>) revela una relación de diastereoisómeros racémicos de 3:2 aproximadamente, como indican dos resonancias N-metílicas distintas a  $\tau$  7,2 y  $\tau$  7,68.

5

c) 1,2-Dimetil-7-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (13)

10

Se prepara de forma idéntica a la descrita para el análogo 3-metilico (8). El aceite final (21 g) se cromatografía dos veces sobre alúmina (relación 60:1), eluyendo con éter de petróleo-éter (1:5) para dar 3,7 g de un diastereoisómero racémico (R<sub>f</sub> mayor).

15

$\tau$ (CDCl<sub>3</sub>) 8,57 (3H, d, J = 6 Hz), 7,61 (3H, s), 7,45-6,65 (2H, m), 6,4 (1H, q, J = 6 Hz), 6,3 (3H, s), 5,82 (1H, dd), 3,45-3,15 (3H, m), 2,85 (5H, m).

20

Si se prosigue la elución se obtienen mezclas de diastereoisómeros que conducen al diastereoisómero racémico puro de R<sub>f</sub> inferior (6,9 g).

$\tau$ (CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (3H, d, J = 6 Hz), 7,45 (3H, s), 7,3-6,7 (2H, m), 6,28 (3H, f + 1H, q), 5,85 (1H, t, J = 6 Hz), 3,45-3,1 (3H, m), 2,9-2,5 (5H, m).

25

d) 1,2-Dimetil-7-hidroxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (14)

Se prepara el diastereoisómero racémico de R<sub>f</sub> más alto  $\tau$ (CDCl<sub>3</sub>): 8,6 (3H, d, J = 6 Hz), 7,55 (3H, s), 7,45-6,65 (2H, m), 6,38 (1H, q, J = 6 Hz), 5,84 (1H, dd), 3,4 (3H, s), 2,8 (5H, s), con un rendimiento del 66 % a partir del diastereoisómero racémico 7-metoxi de R<sub>f</sub> más alto, de forma idéntica a la descrita para el análogo 3-metilico (9).

30

Análogamente, el diastereoisómero racémico de R<sub>f</sub> más pequeño se prepara con un rendimiento del 88 %.  $\tau$ (CDCl<sub>3</sub>):

1 8,61 (3H, d, J = 6 Hz), 7,54 (3H, s), 7,3-7,7 (2H, m), 6,21  
(1H, q, J = 6 Hz), 5,8 (1H, t, J = 6 Hz), 3,55 (1H, s), 3,39  
(2H, s), 3,02 (1H, s), 2,77 (5H, s).

5 e) 1,2-Dimetil-7-dimetilaminoetiloxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahi-  
droisoquinolanol (15)

Ambos diastereoisómeros racémicos se preparan independien-  
temente a partir de los precursores fenílicos individuales  
utilizando hidruro sódico y cloruro de dimetilaminoetilo,  
por el método empleado para preparar el compuesto (10).

10 Diastereoisómero racémico de R<sub>f</sub> más bajo:

Base libre  $\zeta$ (CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (3H, d, J = 6 Hz), 7,7 (6H,  
s), 7,55 (3H, s), 7,3 (3H, t, J = 6 Hz), 7,05 (2H, m), 6,25  
(1H, q, J = 6 Hz), 5,98 (2H, t, J = 6 Hz), 5,85 (1H, t,  
J = 6 Hz), 3,3 (3H, s), 2,8 (5H, s).

15 Dihidrobromuro  $\zeta$ (DMSO): 8,45 (3H, d, J = 6 Hz), 7,4  
(3H, s), 7,2 (6H, s), 6,84 (2H, m), 6,58 (2H, t, J = 6 Hz),  
5,95-5,45 (4H, m), 3,2 (2H, s), 3,05 (1H, s), 2,62 (5H, s).

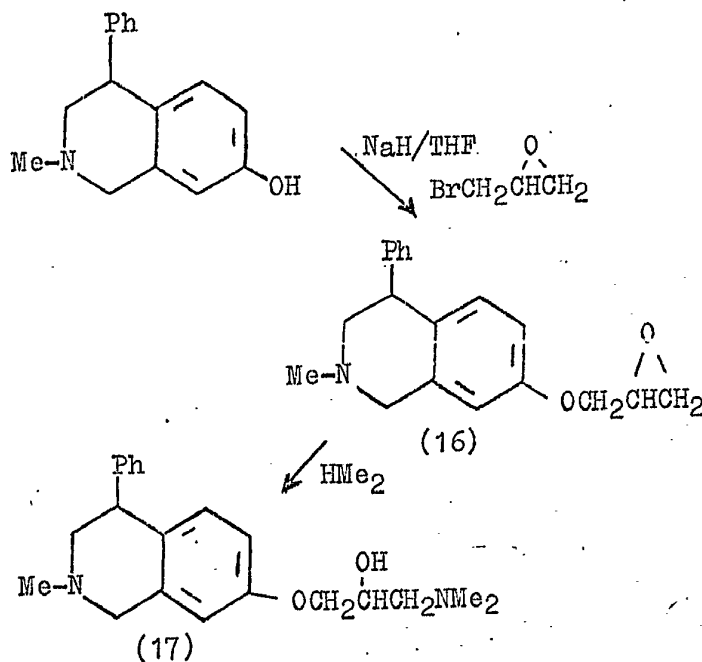
Diastereoisómero racémico de R<sub>f</sub> más alto:

20 Base libre  $\zeta$ (CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (3H, d, J = 6 Hz), 7,7 (6H,  
s), 7,6 (3H, s), 7,35 (2H, t, J = 6 Hz), 7,5-6,75 (2H, m),  
6,4 (1H, q, J = 6 Hz), 6,0 (2H, t, J = 6 Hz), 5,8 (1H, t,  
J = 6 Hz), 3,4-3,1 (3H, m), 2,8 (5H, s).

25 Dihidrobromuro:  $\zeta$ (DMSO): 8,26 (3H, d, J = 6 Hz), 7,15  
(9H, s ancho), 6,9-6,1 (4H, m), 5,9-5,0 (4H, m), 3,9-2,9  
(3H, m), 2,7 (5H, s), 0,5-1,0 (2H, s ancho).

30

EJEMPLO 4



a) preparación de 7-(2,3-epoxipropiloxi)-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (16)

Se añaden 0,72 g de hidruro sódico a una solución de 2,33 g de 7-hidroxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en 75 ml de tetrahidrofurano seco. Se añaden 4,11 g de epibromohidrina y la solución se calienta a reflujo durante 2 horas hasta que la cromatografía en capa fina (alúmina, cloroformo-éter 1:5) indica la ausencia del fenol de partida. Se añaden 25 ml de agua y la mezcla se extrae con éter. Las capas etéreas combinadas se secan sobre sulfato magnésico y el disolvente se separa a presión reducida. El aceite se recoge en 50 ml de xileno y se evapora a sequedad para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

$\gamma$ (CDCl<sub>3</sub>): 7,68 (3H, s), 7,55-7,0 (3H, m), 6,95-6,6 (2H,

1 m), 6,4 (2H, s), 6,2-5,65 (3H, m), 3,5-3,1 (3H, m), 2,85  
(5H, s).

b) Preparación de 7-(3-dimetilamino-2-hidroxiopropiloxi)-2-  
metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (17)

5 Se añade un exceso de dimetilamina en etanol a una so-  
lución del epóxido (16) en etanol y la solución se deja en  
reposo a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se separa  
el disolvente a presión reducida. Se agrega xileno al resi-  
duo y se evapora el disolvente. Este procedimiento se repi-  
te dos veces para dar un aceite transparente.

10  $\chi$ (CDCl<sub>3</sub>): 7,77 (6H, s), 7,68 (3H, s), 7,59-6,89 (4H, m),  
6,42 (2H, s), 6,29-5,59 (5H, m), 3,59-3,19 (3H, m), 2,89  
(5H, m).

15 Por tratamiento del aceite con bromuro de hidrógeno  
etéreo se obtiene el compuesto del título en forma de dihi-  
drobromuro, p.f. 77-82°.

$\chi$ (DMSO): 7,4 (3H, s), 7,15 (6H, s), 6,95-6,5 (4H, m),  
6,3-5,4 (7H, m), 3,25 (3H, s), 2,75 (5H, s).

EJEMPLO 5

20 a) Preparación de (+)-7-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-  
isoquinoleína

25 Se disuelven 93 g de la tetrahidroisoquinoleína racé-  
mica, 7-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, en  
40 ml de etanol absoluto y la solución se agrega a otra so-  
lución de 15,1 g de monohidrato de ácido (-)dibenzoiltartá-  
rico en 40 ml de etanol absoluto. El compuesto que cristali-  
za a lo largo de 16 horas se filtra, se lava con un poco de  
etanol (alrededor de 5-10 ml) y después con éter seco para  
dar 9,33 g de un sólido cristalino blanco, p.f. 153-6°,

30  $\{\alpha\}_D^{25} -79,7^\circ$  (metanol). Se obtiene una segunda cosecha de

1 4,45 g pero no se utiliza. Por recristalización de 9,00 g de la primera cosecha en 100 ml de metanol se obtienen 6,56 g de agujas blancas, p.f. 161-5°,  $\{\alpha\}_D^{25} -77,7^\circ$  (metanol) (rotación inalterada al recristalizar de nuevo).

5 La sal se suspende en 200 ml de agua, se añade NaOH 2N hasta pH 10 y la suspensión se extrae con éter. El éter se lava con agua y con NaCl saturado, se seca y se evapora para dar 2,60 g de un aceite amarillo pálido. Se disuelven 100 mg del compuesto en éter seco y se prepara el hidrocloreto con HCl etéreo. Se filtra la sal cristalina blanca, se lava con éter y se seca; peso: 105 mg, p.f. 231-3°C,  $\{\alpha\}_D^{25} +23,0^\circ$  (agua).

10

b) Preparación de (-)-7-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleína

15 Las aguas madres obtenidas después de las dos primeras cosechas del isómero (+) se separan por filtración, se combinan y se evaporan y la base libre se regenera en la forma descrita para el isómero (+), peso: 3,40 g. Se añade una solución de 2,8 g de este compuesto en 12 ml de etanol a una solución de 4,31 g de monohidrato de ácido (+)dibenzoiltartárico en 12 ml de etanol.

20

Al cabo de una hora se filtra la sal rosa pálida, se lava con unos 5 ml de etanol y con éter seco y se seca; peso: 5,05 g, p.f. 161-2°. Por cristalización en 50 ml de metanol se obtienen 3,45 g de agujas blancas, p.f. 164-5°,  $\{\alpha\}_D^{25} + 80,5^\circ$  (metanol) (rotación inalterada al recristalizar de nuevo). La base libre se regenera como se ha descrito para el isómero (+) para dar 1,30 g de un aceite amarillo pálido. Se convierten 100 mg de este aceite en el hidrocloreto cristalino blanco, peso: 105 mg, p.f. 231-3°C,  $\{\alpha\}_D^{25} -20,5^\circ$

25

30

1 (agua).

c) Preparación de (+)-7-metoxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-  
hidroisoquinoleína

5 Se disuelven 2,4 g de (+)-7-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-te-  
trahidroisoquinoleína en 50 ml de metanol y se añaden 3 ml  
de una solución de formaldehído al 35 %. La solución se agi-  
ta a la temperatura ambiente durante 2 horas y después se  
añade 1 g de níquel Raney y la solución se hidrogena a la  
10 presión atmosférica. El catalizador se separa por filtración,  
se lava con etanol y el filtrado y las aguas de lavado se  
evaporan a presión reducida para dar el compuesto del títu-  
lo en forma de aceite incoloro. Por tratamiento del compues-  
to del título con cloruro de hidrógeno etéreo se obtienen  
2,3 g de su hidrocioruro, p.f. 242-3°C (desc.) (metanol-  
15 éter),  $\{\alpha\}_D^{25} +21,8^\circ$  (agua).

d) Preparación de (-)-7-metoxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-te-  
hidroisoquinoleína

Este compuesto se prepara por un método análogo al del  
20 isómero (+); p.f. 241-2°C (desc.) (metanol-éter),  $\{\alpha\}_D^{25} -20,0^\circ$   
(agua).

e) Preparación de (+)-7-dimetilaminoetoxi-2-metil-4-fenil-  
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

25 El compuesto del título se prepara a partir de (+)-7-  
metoxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína a  
través de la (+)-7-hidroxí-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahi-  
droisoquinoleína y se caracteriza en forma de su sal hidro-  
cloruro, p.f. 222-3°C (metanol-éter),  $\{\alpha\}_D^{25} +24,1^\circ$  (agua) por  
el método del Ejemplo 1. El compuesto del título se carac-  
teriza como su sal hidrocioruro, p.f. 160-4° (higroscópico)  
30 (etanol-acetato de etilo),  $\{\alpha\}_D^{25} +13^\circ$  (agua).

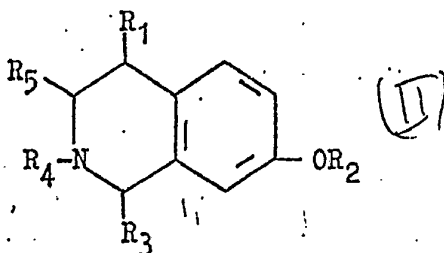
1 f) Preparación de (-)-7-dimetilaminoetoxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

5 Por un método estrictamente análogo al utilizado para los isómeros (+), se preparan el hidrocloruro de (-)-7-hidroxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 222-32 (desc.) (metanol-éter),  $\{ \alpha \}_D^{25} -25,62$  (agua) y el dihidrocioruro de (-)-7-dimetilaminoetoxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 160-52C (higroscópico) (etanol-acetato de etilo),  $\{ \alpha \}_D^{25} -172$  (agua).

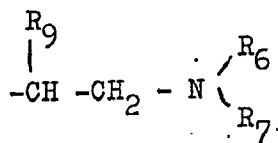
10 En resumen, la patente de invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de tetrahidroisoquinoleína de fórmula (II)



20 y sales del mismo, donde R<sub>1</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, naftilo, aralquilo, fenilo sustituido o naftilo sustituido; R<sub>2</sub> es un grupo.

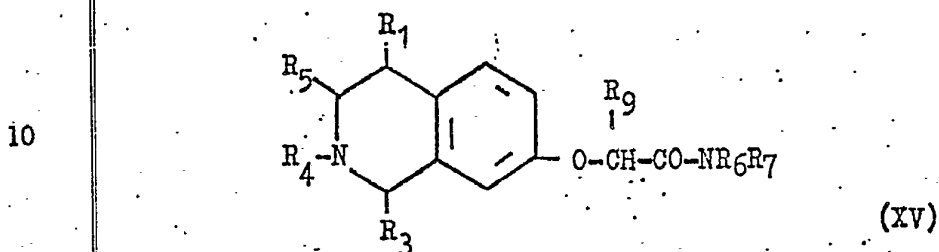


25 donde R<sub>6</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>. R<sub>7</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, toliilo o bencilo o bien R<sub>6</sub> está unido a R<sub>7</sub> de manera que el radical NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> es un anillo de 5,6, o 7 miembros y R<sub>9</sub> es un

30 ~~30~~

1 átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sub>3</sub> es un átomo  
de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o trifluormetilo; R<sub>4</sub>  
es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo,  
o fenilo o un grupo acilo conteniendo de 2 a 7 átomos de carb  
5 bono y R<sub>5</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;  
cuyo procedimiento consiste en:

a) reducir el compuesto de fórmula (XV)



15 donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>9</sub> son lo definidos en relación  
con la fórmula (II), con un hidruro metálico complejo capaz  
de reducir las amidas o aminas;

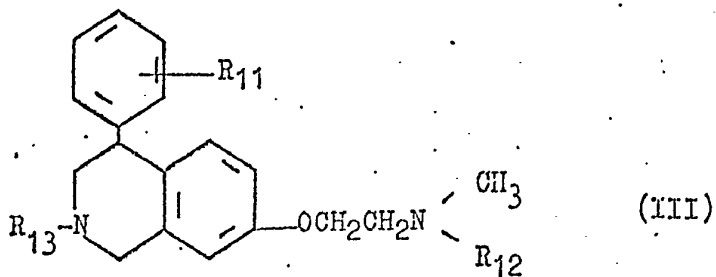
20 b) en el caso de que se desee obtener el com-  
puesto de fórmula II donde R<sub>7</sub> es un átomo de hidrógeno, hidro-  
drogenar el correspondiente compuesto de fórmula (II), obte-  
nido en la etapa anterior, donde R<sub>7</sub> es un grupo separable  
por hidrogenolisis;

25 c) opcionalmente en el caso de que se deseen  
obtener los compuestos de fórmula II donde al menos uno de  
los radicales R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son grupos alquilo, alquilar los  
correspondientes compuestos de fórmula II, donde al menos  
uno de los radicales R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es un átomo de hidrógeno,  
obtenidos anteriormente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, adapta-  
do a la preparación de un compuesto de fórmula (III):

1

5



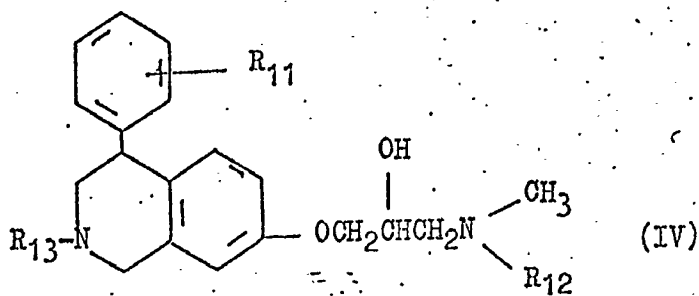
10

y sales del mismo, donde  $R_{11}$  es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo nitro, trifluormetilo, metilo o metoxi y  $R_{12}$  y  $R_{13}$  son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo.

15

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (IV):

20



25

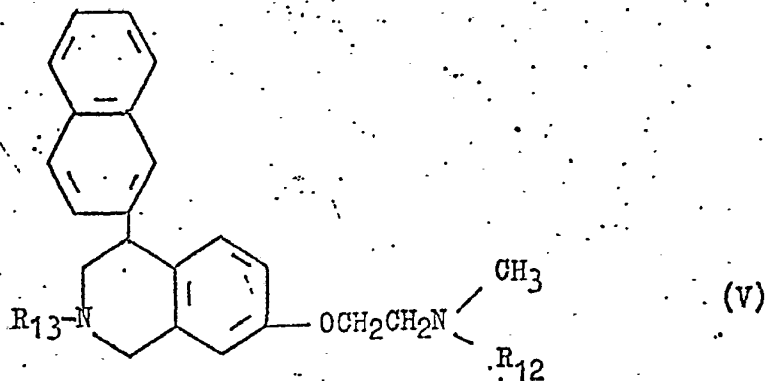
y sales del mismo, donde  $R_{11}$  es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo nitro, trifluormetilo o metoxi y  $R_{12}$  y  $R_{13}$  son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo.

30

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (V):

1

5

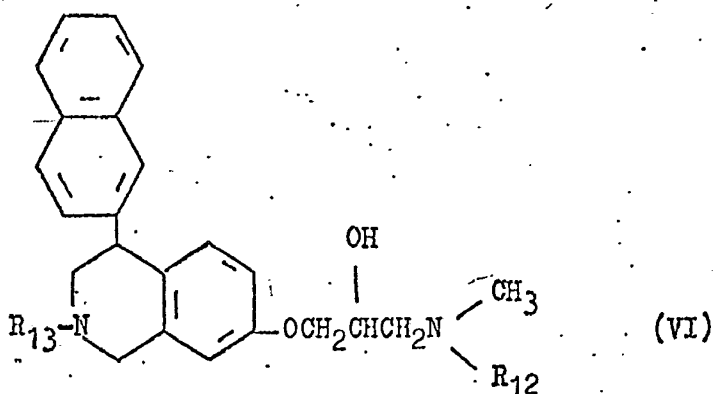


10

y sales del mismo, donde  $R_{12}$  y  $R_{13}$  son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (VI):

15



20

y sales del mismo, donde  $R_{12}$  y  $R_{13}$  son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo.

25

6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 2.o 3, donde  $R_{11}$  es un átomo de 4-flúor o 4-cloro, o un grupo 4-trifluormetilo.

7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 2 o 3, donde  $R_{11}$  es un grupo 3-trifluormetilo.

30

1

8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 7, donde  $R_{12}$  es un grupo metilo.

5

9. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 8, donde  $R_{13}$  es un grupo metilo.

10

10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE TETRAHIDROISOQUINOLEINA.

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

Madrid. 1 Septiembre 1977  
BERNARDO UNGRIA  
p.p.

15

20

25

~~30~~