



ESPAÑA

Concedido al Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

ES	(11) NÚMERO	483151	(19) A1
	(21)		
	(22) FECHA DE PRESENTACION	6-8-79	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NÚMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
932.586	10-8-78	EE.UU.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D217/02	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"UN METODO PARA PREPARAR 7,8-DICLORO-1,2,3,4-TETRAHIDROISO QUINOLEINA"		
(71) SOLICITANTE (ES)		
SMITHKLINE CORPORATION		CASE 14012
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América		
(72) INVENTOR (ES)		
Bing Lun Lam, Wilford Lee Mendelson y Charles Barton Spainhour, Jr.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 72.328)

MCG.

MEMORIA DESCRIPTIVA

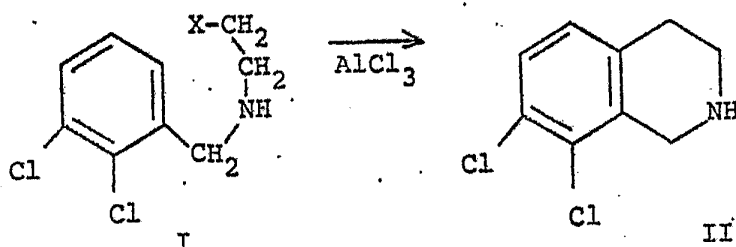
Esta invención se refiere a un nuevo método químico para preparar 7,8-diclorotetrahidroisoquinoleinas usando un baño fundido de cloruro de aluminio con N-halo

5 genoetil- o N-hidroxietil-2,3-diclorobencilaminas.

Ciertas 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinas substituidas se han descrito como inhibidores de feniletanolamina N-metil-transferasa (E.U.A. 3.939.164). Estos compuestos se describen como preparados por hidrogenación

10 de las correspondientes isoquinoleinas.

El método químico de esta invención está representado por la siguiente reacción en su forma fundamental.



20 en donde X es hidroxí, cloro o bromo.

Ventajosamente, con el propósito de obtener buen rendimiento, X es cloro o hidroxí. Para las mayores ventajas desde el punto de vista del costo global de fabricación, X es hidroxí.

25

El material de partida (I) de 2,3-diclorobencilamina puede usarse opcionalmente como la base o como una sal ácida de adición cuyo volumen en el átomo de nitrógeno evita la ciclización o formación del complejo de cloruro de aluminio necesario para la ciclización. Las sales

30

halogenhidrato, especialmente el clorhidrato, se prefieren pero, sin embargo, puede usarse cualquier sal conocida en la técnica como útil en reacciones de síntesis. Son ejemplos de tales sales el sulfato, fosfato, sulfamato, metil sulfonato, acetato, maleato, nitrato, formiato, oxalato y otras sales comunes.

Quando se usa la base, ésta se convierte a la sal clorhidrato in situ mediante el ácido clorhídrico desprendido durante la reacción. También, otras sales pueden convertirse similarmente a la sal clorhidrato durante la reacción, según será evidente para aquellos expertos en la técnica.

El agente de ciclización es cloruro de aluminio que forma un complejo de Friedel-Crafts con X, que a su vez se cicliza para formar el producto deseado. Pueden usarse cantidades estequiométricas de cloruro de aluminio. En la práctica, se prefieren de dos a tres equivalentes molares de cloruro de aluminio en comparación con la bencilamina. Las cantidades excesivas del agente de ciclización no son dañinas, excepto por el costo adicional. Cuando X es hidroxilo, es necesario un equivalente molar extra de cloruro de aluminio.

El cloruro de aluminio puede también mezclarse con otras sales para controlar la temperatura de la mezcla eutéctica resultante o para ayudar a la reacción. Tales sales son, muy comúnmente, un halogenuro de metal alcalino o un halogenuro de amonio. Son ejemplos cloruro de amonio, cloruro de sodio o cloruro de potasio. Estas sales mezcladas se usan usualmente en cantidades catalíticas, es decir, en cantidades menores que la estequiométrica, con base en

el cloruro de aluminio. El reactivo inorgánico preferido es cloruro de aluminio-cloruro de amonio.

El método de esta invención se realiza haciendo reaccionar la bencilamina seleccionada con el cloruro de aluminio sin solvente orgánico, a temperaturas que mantienen buen contacto entre los reactivos. En general, la reacción puede realizarse de aproximadamente 160 a 210° durante 5 a 18 horas. El tiempo de reacción depende por supuesto de la temperatura y será normalmente así hasta que se completa substancialmente la reacción. Se realizan muy buenos rendimientos de una escala de temperatura de aproximadamente 180 a 200° durante 8 a 12 horas. Cuando X es cloro o hidroxilo, se obtienen rendimientos de aproximadamente 80 a 85% usando estas condiciones. Hay una generación de ácido clorhídrico durante la reacción, que debe ser atrapado o ventilado según se sabe en la técnica.

La mezcla de reacción se trata convenientemente y opcionalmente por métodos conocidos en la técnica. Muy comúnmente, este involucra enfriamiento rápido de la mezcla de reacción, separación de las sales de aluminio, después extracción y purificación del producto deseado.

El material de partida (I) se prepara mediante N-alquilación de la etanolamina usando 2,3-diclorobenzaldehído bajo condiciones de reducción, y después tratando con cloruro de tionilo si se desea el derivado clorado (I, X=Cl). Los compuestos de la fórmula I en los cuales X es cloro, bromo o hidroxilo, son compuestos nuevos.

Llevando a cabo la reacción con temperaturas netamente superiores se encontró que pueden obtenerse rendimientos más reproducibles de la 7,8-diclorotetrahidroisoquinoleina deseada, con un procedimiento fácilmente adaptable a escala comercial, con una producción elevada del producto.

El procedimiento reivindicado, en sus aspectos preferidos en los cuales X es cloro, es aún más inesperado ya que se observó durante la reacción muy poca deshalogenación o aleatorización de la sustitución del anillo de halógeno. Podría también esperarse la sustitución de un segundo halógeno de anillo sobre el material de partida de bencilamina para hacer más difícil la ciclización.

El aspecto más ventajoso de esta invención es el uso del grupo hidroxilo terminal no activado en el material de partida de bencilamina (I, X=OH). Esta variación de la invención elimina el paso de formar el halógeno, pero da todavía muy buenos rendimientos.

Los ejemplos siguientes se designan a enseñar la práctica de esta invención así como su naturaleza inesperada, pero no a limitar su alcance. Todas las temperaturas están en la escala de grados centígrados.

EJEMPLO 1

Se preparó una solución de 1 kg (5,71 moles) de 2,3-diclorobenzaldehído en 7 litros de etanol, con agitación y calentamiento. A temperatura ambiente, se añadieron gota a gota 353,3 ml (5,85 moles) de etanolamina. Después de permitir que la reacción prosiguiera

durante la noche, se añadieron 278,7 g (7,37 moles) de borohidruro de sodio lentamente, con enfriamiento, durante un período de 3 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 36 horas. La mezcla se separó a aceite y se extrajo con ocho porciones de un litro de éter etílico. El éter se lavó con seis porciones de 350 ml de ácido clorhídrico al 20% saturado con cloruro de sodio. Los extractos ácidos combinados se enfriaron a 0° y se tomaron a un pH de 12 con hidróxido de sodio sólido y después se extrajeron con éter etílico. Los extractos etéreos se secaron y se separaron. Después de almacenar a 4° durante la noche, el residuo se recogió en isopropanol-éter en isopropanol-éter, se enfrió y se hizo reaccionar con ácido clorhídrico gaseoso para separar cristales blancos de clorhidrato de N-hidroxietil-2,3-diclorobencilamina.

Calculado para: C, 42,13; H, 4,71; N, 5,46; Cl, 41,46.

Encontrado: C, 41,77; H, 4,69; N, 5,54; Cl, 41,85.

Se mezclaron 50 g (0,18 moles) de N-hidroxietil-2,3-diclorobencilamina con 63 g (0,47 moles) de cloruro de aluminio y 7,5 g (0,4 moles) de cloruro de amonio. La mezcla se calentó con agitación a 195° (se formó un baño fundido a aproximadamente 180°). Después de 1 hora se añadió una segunda porción de cloruro de aluminio (63 g) a la mezcla de reacción, y el calentamiento se continuó durante 7 horas manteniendo la temperatura de reacción en 195°-200°. Al final de la reacción, la reacción se enfrió a 80° y se añadieron 75 ml de clorobenceno para diluir el baño fundido a un líquido móvil. Por calentamiento adicional a 36°, la mezcla de reacción se vertió en un litro de ácido clorhídrico al 10%. La solución se enfrió y se alcalinizó con hi

dróxido de sodio sólido a un pH de 11 (por papel). Se utilizaron tres porciones de 700 ml de cloruro de metileno para extraer la fase acuosa básica. La fase orgánica combinada se secó y se concentró a la mitad de su volumen original. Se hizo pasar después ácido clorhídrico gaseoso a la solución de cloruro de metileno para precipitar el producto crudo. El rendimiento fue de 34,98 g (80,58%) de clorhidrato de 7,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína cruda que tuvo una pureza de 90,15% por análisis cromatográfico de líquido a presión elevada.

EJEMPLO 2

Se añadieron lentamente 14,1 g (0,118 moles) de cloruro de tionilo a una solución de 14,1 g (0,004 moles) de N-hidroxi-etil-2,3-diclorobencilamina en 120 ml de cloroformo. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas con agitación, después se enfrió a 0°. El producto blanco, 88,1%, fue clorhidrato de N-cloroetil-2,3-diclorobencilamina.

Calculado para: C, 39,31; H, 4,03; N, 5,09; Cl, 51,57.

Encontrado: C, 38,80; H, 3,92; N, 5,05; Cl, 51,83.

Se mezclaron 4 g (14,55 milimoles) del clorhidrato de N-cloroetil-2,3-diclorobencilamina, 0,3 g (5,7 milimoles) de cloruro de amonio y 4 g (30 milimoles) de cloruro de aluminio, y se colocaron en un reactor cilíndrico con agitación por la parte superior y se sumergieron en un baño de aceite calentado a 180-185°. Ocurrió un desprendimiento lento de gas y la mezcla formó una solución oscura, móvil. Después de 1,5 horas, se añadieron 3 g (22,5 milimoles) de cloruro de aluminio, y la reacción se continuó durante 16 horas. La reacción se enfrió a

90° y se vertió en una solución enfriada, rápidamente agitada de ácido clorhídrico diluido, frío (25 ml de ácido concentrado mezclados con 75 ml de agua helada). Después de agitar a temperatura ambiente, la solución fue casi transparente. La solución se enfrió y se trató con 10 g de tartrato de amonio y solución de hidróxido de sodio al 50%. Un precipitado de hidróxido de aluminio formado transitoriamente y disuelto como base adicional, se añadió a un pH de 12. El producto se extrajo en acetato de etilo y se volvió a lavar con salmuera. Después de secado sobre sulfato de sodio, el producto se separó a un aceite (2,8 g) que se disolvió en éter y se trató con ácido clorhídrico isopropánolico. El sólido blanco que se formó se agitó a 20° y después se filtró y se lavó con isopropanol frío, rendimiento de 2,82 g (11,83 milimoles, 81%); p.f. 221-224° de clorhidrato de 7,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquina que tuvo una pureza de 99% por cromatografía de gas.

EJEMPLO 3

(a) Se mezclaron 2 g (7,3 milimoles) de N-cloroetil-2,3-diclorobencilamina, 0,2 g (3,7 milimoles) de cloruro de amonio, y 2 g (15 milimoles) de cloruro de aluminio, y se hicieron reaccionar como en el ejemplo 2 a 178-183°. Se desprendió un gas ácido y la mezcla formó un baño fundido rojo brillante. Después de 1,5 horas se añadieron 1,5 g (11,25 milimoles) más de cloruro de aluminio. Se desprendió más gas ácido. La mezcla de reacción se continuó agitando durante 16 horas. Al final de este tiempo, los contenidos del matraz como baño fundido negro se vertieron rápidamente en una solución helada de ácido clorhídrico que se agitó rápidamente (25 ml de ácido con

centrado más 75 ml de agua helada). La mezcla resultante se agitó rápidamente hasta que alcanzó la temperatura ambiente. A la solución verde oliva clara, transparente, se le disolvieron después 10 g de tartrato de amonio. La solución se llevó después a un pH de 12 con hidróxido de sodio sólido (80%). El producto se extrajo después con tres porciones de 150 ml de éter etílico y la capa orgánica, amarilla clara, se secó sobre sulfato de sodio y se separó a un aceite de oro profundo a café claro de peso constante. El aceite se disolvió después en 15 ml de éter dietílico/10 ml de isopropanol, se enfrió a 0° y se burbujeó ácido clorhídrico en la solución con buen mezclado hasta un pH de 2. Empezó a formarse un precipitado blanco a un pH de aproximadamente 4. La mezcla de reacción se mezcló después durante 15 minutos a 0°, se recogió por filtración y se lavó con una mezcla fría de éter dietílico/isopropanol. El rendimiento del clorhidrato de 7,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina fue de 1,5 g u 86,2% después de secado durante la noche a 26° y 760 mm. La cromatografía en capa delgada mostró la tetrahydroisoquinolina deseada como componente principal con sólo huellas de un material de corrimiento rápido.

(b) Usando las mismas condiciones de reacción y métodos de aislamiento, se hicieron reaccionar 2 g (6 milimoles) de bromhidrato de N-hidroxietil-2,3-diclorobencilamina en un baño fundido de 5 g (37,5 milimoles) de cloruro de aluminio- 0,3 g (5,6 milimoles) de cloruro de amonio para dar 1,19 g (75,3%) de clorhidrato de 7,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleina que tuvo una pureza de 95,1% mediante cromatografía de líquido a presión elevada.

27079

(c) Una mezcla de 2,9 g (7,8 milimoles) de sal hidroxil-clorhidrato dió 1,52 g (81,7%) de producto de una pureza de 98,7%.

5 (d) Una mezcla de 4 g (11 milimoles) de bromhidrato de N-bromoetil-2,3-diclorobencilamina (preparado tratando N-hidroxi-etil-2,3-diclorobencilamina con ácido bromhídrico al 48%, a reflujo, durante 12 horas), 9,6 g (72 milimoles) de cloruro de aluminio y 0,5 g (5,1 milimoles) de bromuro de amonio, se hizo reaccionar como antes a 167° añadiéndose 4 g de cloruro de aluminio en el tiempo 0; 3 g en 1 hora y 2,6 g en 3 horas para dar 0,789 g 10 (30,7%) de producto impuro como la sal clorhidrato.

(e) Una mezcla de 2,9 g (7,8 milimoles) de clorhidrato de N-hidroxi-etil-2,3-diclorobencilamina, 5 g 15 (37,5 milimoles) de cloruro de aluminio y 0,013 g (5,1 milimoles) de cloruro de sodio, se hizo reaccionar con 2 g de cloruro de aluminio añadidos en el tiempo 0; 1 g en media hora y 2 g en 1,25 horas, para dar 1,57 g (81,7%) de producto de una pureza de 97,3%, mediante cromatografía de 20 gas-líquido.

(f) Se hizo reaccionar como antes una mezcla de 2 g (7,8 milimoles) de clorhidrato de N-hidroxi-etil-2,3-diclorobencilamina y 5 g (37,5 milimoles) de cloruro de aluminio, con las adiciones de 2 g de cloruro de aluminio en un tiempo 0; 1 g a la media hora y 2 g a la hora y 25 cuarto, para dar 1,62 g (87,1%) de clorhidrato de 7,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina que tiene una pureza de 97,93 mediante cromatografía de gas líquido.

EJEMPLO 4

30 (a) La reacción del ejemplo 3 se realizó so-

bre una mezcla de 2 g (7,8 milimoles) de clorhidrato de N-hidroxietil-2,3-diclorobencilamina, 0,3 g (5,6 milimoles) de cloruro de amonio y 5 g (37,5 milimoles) de cloruro de aluminio, el último de los cuales se añadió de la manera siguiente, 2 g en el tiempo 0; 1 g a la media hora y 2 g a la hora y cuarto a una temperatura de 160°, para dar 1,6 g (86%) de producto de una pureza de 58,4% (cromatografía en gas líquido).

(b) Se realizó una reacción idéntica a 140° y dió 1,54 g (82,8%) del material de partida sin reaccionar.

- REIVINDICACIONES -

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1.^a.- Un método para preparar 7,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, caracterizado porque comprende hacer reaccionar una N-cloroetil-, N-bromoetil- o N-hidroxietil-2,3-diclorobencilamina como la base o como una sal ácida de adición con cloruro de aluminio, en ausencia de solvente orgánico, a una temperatura seleccionada de la escala de aproximadamente 160 a 210°, hasta que se completa la reacción.

15 2.^a.- El método de conformidad con la reivindicación 1.^a, caracterizado además porque se usa como material de partida N-hidroxietil-2,3-diclorobencilamina o una de sus sales halogenhidrato.

20 3.^a.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1.^a ó 2.^a, caracterizado además porque se mezcla la cantidad catalítica de halogenuro de metal alcalino o halogenuro de amonio con el cloruro de aluminio.

25 4.^a.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1.^a a 3.^a, caracterizado además porque se mezcla la cantidad catalítica de cloruro de amonio con el cloruro de aluminio.

30 5.^a.- El método de conformidad con cual-

quiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado además porque se mezcla opcionalmente una cantidad catalítica de cloruro de amonio con el cloruro de aluminio, y la reacción se realiza a una temperatura seleccionada de la escala de aproximadamente 180 a 200°, durante 8 a 12 horas.

5
6ª.- "UN METODO PARA PREPARAR 7,8-DICLORO-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLEINA".

10
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 06. ACO. 1979

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.

