

335082



Case E.2320+A

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS  
DE TETRAHIDROQUINOLEINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY,  
A.G. residente en BASILEA (Suiza).

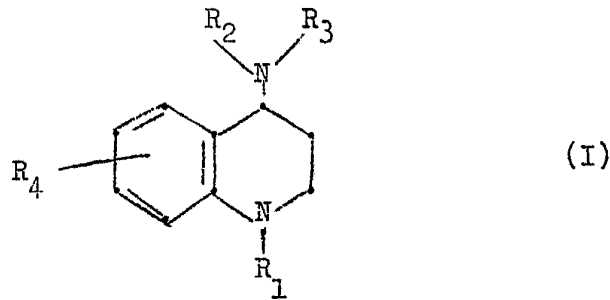
= . =



MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de tetrahydroquinoleina, estas nuevas materias y a aquellos medicamentos que la contienen, así como a utilización de estos últimos

5. Los derivados de tetrahydroquinoleina de la fórmula general I



en la que

- $R_1$  significa un grupo alquílico o alquénílico inferior,
15.  $R_2$  significa un grupo alquílico o alquénílico inferior o un radical hidrocarburo cicloalifático saturado, inferior,
- $R_3$  significa un grupo alquílico inferior



y

$R_4$  significa hidrógeno, un átomo de halógeno hasta el número halógeno 35, un grupo alquílico o alcoxi inferior, el grupo trifluorometílico o nitro,

5. y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos no eran conocidos hasta el presente

- Como se ha hallado sorprendentemente, estos compuestos y sus sales de adición poseen propiedades valiosas farmacológicamente. Antagonizan; por ejemplo, las acciones amortiguantes de neurolepticos sin poseer una acción propia excitante o sin elevar la presión sanguínea, o sin aumentar la acción de catecolamina. Los descubrimientos farmacológicos caracterizan los nuevos compuestos de la fórmula general I como nuevos tipos de psicoestimulantes, que difieren con respecto a su acción.
- 10.
- 15.

- farmacológica de los preparados previamente conocidos. Están dirigidos al tratamiento de incapacidad impulsora de diferentes orígenes, sin que influyan probablemente una eventual hipertensión acompañante. Los compuestos de la fórmula general I poseen además asimismo una acción anti-tusígena y anoréxica.
- 20.

Los nuevos derivados de tetrahydroquinoleina de la fórmula general I pueden administrarse oral y rectalmente o en forma de soluciones acuosas de sus sales asimismo



parentéricamente. Pueden combinarse, en caso deseado, asimismo con otros fármacos.

En los derivados de tetrahydroquinoleina de la fórmula general Y y las correspondientes materias de partida, además de las abajo definidas,  $R_1$  es el grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, n-pentílico, o isopentílico y como grupo alquénico inferior, por ejemplo, el grupo alílico, 2-butenílico, 3-butenílico, 1.0. co, 1-metil-prop-2-enílico, 2-metil-prop-2-enílico, 2-pentílico, 3-pentílico, 4-pentílico o 3-metil-pent-2-enílico.

$R_2$  es, por ejemplo, uno de los grupos alquílicos o alquénicos inferiores precipitados o como radical hidrocarburo inferior, hidroalifático saturado, por ejemplo un grupo cicloalquílico inferior, como el grupo ciclopropílico, ciclobutílico, ciclopentílico, o ciclohexílico, o un grupo cicloalquílico inferior, como el grupo ciclopropilmetílico o ciclohexilmetílico. Un sustituyente  $R_4$  a lo 15. sumo se halla de preferencia en posición 6 o 7; como grupo alquílico o alcoxi inferior,  $R_4$  es, por ejemplo, el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico o tercibutílico o bien el grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi o n-butoxi. Como átomo de halógeno 20.  $R_4$  es, cloro, bromo o fluor.



- Se prepara derivados de tetrahidroquinoleina de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido, al hacer actuar sobre un compuesto de la fórmula general I, en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  corresponden a las definiciones
5. antes citadas, pero sin embargo por lo menos uno de los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  es hidrógeno, en presencia de un agente ligador de ácido, un éster apto para reacción de un alcohol inferior en, a lo menos, la cantidad para la dosis que corresponde a los átomos de hidrógeno a reemplazar, o bien, en caso deseado, si  $R_1$  y/o  $R_2$  es hidrógeno, pero no lo es  $R_3$ , un éster apto para reacción de un alcohol inferior en, a lo menos, la cantidad para la dosis que corresponde a los átomos de hidrógeno a reemplazar, o bien, en caso deseado, si  $R_2$  es átomo de hidrógeno,
  10. pero no lo es  $R_1$  ni tampoco  $R_3$ , un éster apto para reacción de un compuesto hidroxí cicloalifático saturado, inferior, en a lo menos la dosis equimolar, y si se desea, el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.
  - 15.
  - 20.

Como éster apto para reacción de alcoholes inferiores, de alquenoles inferiores, y de compuestos hidroxí cicloalifáticos saturados, inferiores pueden



- utilizarse, por ejemplo, haluros, como cloruros, bromuros o yoduros, ésteros de ácido alcansulfónico, inferiores, como éster de ácido metansulfónico, y esterres de ácido arensulfónico, como éster de ácido p-toluensulfónico,
5. además sulfato dimetílico y sulfato dietílico. Como disolventes son apropiados, por ejemplo, alcoholes inferiores, como etanol, nctanol, isopropanol, n-butanol, alcanonas inferiores, como acetona y butanona, además, por ejemplo, dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano y benceno, y como agente ligador de ácido, en especial carbonatos alcalinos, además, asimismo bases orgánicas terciarias, como por ejemplo N-metil-diisopropilamina, collidina, quinoleina o quinaldina. Las reacciones se realizan de preferencia a temperatura ambiente
10. o a temperaturas módicamente elevadas.
- 15.

- Los nuevos derivados de tetrahidroquinoleina de la fórmula general I se transforman, en forma usual en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo, se trata una solución de un derivado de tetrahidroquinoleina de la fórmula general I en un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente aniónico de la sal, o con una solución del mismo. De preferencia, se elige para la reacción un disolvente orgánico,
- 20.



en el que es difícilmente soluble la sal originada, a fin de que pueda separarse mediante filtración. Tales disolventes son, por ejemplo, metanol-éter y etanol-éter.

- Para la utilización, como materias activas de medicamentos, pueden utilizarse en lugar de las bases libres, la sales de adición de ácido no tóxicas, es decir sales con aquellos ácidos, cuyos aniones son tolerables farmacéuticamente en las dosificaciones que entran en consideración.
- Además es ventajoso, que las sales a utilizar como materiales de partida sean bien cristalizables y no hidrosκόpicas o muy poco. Para formación de sal con derivados de tetrahidroquinoleina de la fórmula general I pueden utilizar, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido fenilacético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido umbónico.

- En caso deseado, los compuestos de la fórmula general I, que precipitan como racematos, se descomponen en sus formas ópticamente activas, en forma usual mediante formación de sal con ácidos lógicamente activos y cristalización frac-



cionada.

Las nuevas materias activas se administran peroral, rectal y parentéricamente. Las dosis diarias de las bases libres o de sus sales no tóxicas se hallan entre 10 y 400

5. mg para paciente adultos.

Formas unitarias apropiadas de dosis, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia de 5 a 50 mg de un derivado de tetrahidroquinoleina según la invención o una de sus sales no tóxicas. Además pueden entrar en consideración asimismo la utilización de 10. dosis correspondientes de formas de aplicación no dosadas unitariamente, como jarabes.

Las formas unitarias de dosis para la aplicación peroral contienen como materia activa, de preferencia entre 1-90% de un derivado de tetrahidroquinoleina de la fórmula general I o una de sus sales no tóxicas. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo con materias de vehículo sólidas, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita; almidones, como almidón de pa-

20. tata, almidón de maiz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o

gelatina, eventualmente bajo adición de lubricantes como estearato magnésito o cálcico o polietilenglicoles (Carbowax <sup>®</sup>) de pesos moleculares apropiados para tabletas

25. o para núcleos de gragea. Por último se recubre, por ejem-



plo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener, por ejemplo, todavía goma arábiga, talco y/o anhídrido titánico, o con un barniz disuelto con un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos fácilmente fluidificables.

5. Estos recubrimientos pueden llevar adicionados colorantes, por ejemplo para reconocimiento de dosis de materia activa diferentes.

10. Como formas unitarias de dosis para la aplicación rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de un derivado de tetrahydroquinoleina de la fórmula general I o de una sal apropiada del mismo con una base grasa neutra, o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la base o una sal apropiada de la misma con polietilenglicoles (Carbowax <sup>®</sup>) de peso molecular apropiado.

15. Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular, contienen de preferencia una sal ácido soluble de un derivado de tetrahydroquinoleina de la fórmula general I en una concentración de preferencia desde 0,5 a 5%, eventualmente junto con estabilizadores y sustancias tampón apropiadas, y en solución acuosa.

Las descripciones siguientes aclaran más de cerca la preparación de las tabletas y grageas:

25. a) 250 g de materia activa, por ejemplo clorhidrato de 1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-metilamino-7-cloro-quinolei-



na o maleato de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-[ciclopropil-  
metil)-amino]-quinoleina se mezclan con 175,80 g de lactosa  
y 169,70 g de almidón de patata, la mezcla se humedece con  
una solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico y se gra-  
nula mediante un tamiz. Tras el secado se mezclan 170 g de  
5. almidón de patata, 200 g de talco, 2,50 g de estearato mag-  
nésico y 32 g de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se  
prensa para formar 10.000 tabletas de 100 mg de peso y 25  
mg de contenido de materia activa cada una, que pueden es-  
10. tar provistas en caso necesario con ranuras de partición pa-  
ra proporcionar dosificación más suave.

b) A partir de 250 g de materia activa, por ejemplo,  
clorhidrato de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-metilamino-7-  
cloro-quinoleina o clorhidrato de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-  
15. -4-melamino-quinoleina, 175,90 g de lactosa y la solu-  
ción alcohólica de 10 g de ácido esteárico se prepara un  
granulado, que se mezcla tras el secado con 56,60 de an-  
hídrido silícico coloidal, 165 g de talco, 20 g de almi-  
dón de patata y 2,50 g de estearato magnésico y se prensa  
20. para formar 10.000 núcleos de gragea. Estos se recubren a  
continuación con un jarabe concentrado de 502,28 g de  
sacarosa cristalizada, 6 g de goma laca, 10 g de goma  
arábiga, 0,21 de colorante y 1,5 g de anhídrido titánico  
y se secan . Las grageas obtenidas pesan cada una 120 mg  
25. y contienen 25 mg de materia activa cada una.



- El ejemplo siguiente aclara más de cerca la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios no descritos hasta el presente, sin embargo no limita en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 5.

EJEMPLO

La 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-dimetilamino-quinoleína.

10. Una solución de 1,67 g de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-metilamino-quinoleína, 2,0 g de yoduro metílico y 1,1 g de carbonato sódico en 45 cc de etanol al 95% se agita durante 4 días a temperatura ambiente. Luego se filtra la mezcla reaccional y lo filtrado se concentra a 40° bajo 11 torr. El residuo se disuelve en cloroformo:éter (1:3).
15. La solución de cloroformo-éter se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a 11 torr. El residuo, un aceite, se cromatografía en 50 g de gel silíceo. Las fracciones eluidas con benceno-éter (9:1) se reúnen
20. y se destila bajo alto vacío. La 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-dimetilamino-quinoleína hierve a 85°/0,01 torr.

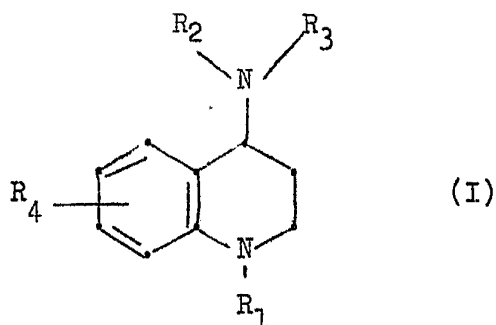


N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza num. 100/66 del 30 de Diciembre de 1965.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de tetrahydroquinoleina de la fórmula general I,

10.



15. en la que

$R_1$  significa un grupo alquílico o alquénílico inferior,  
 $R_2$  significa un grupo alquílico o alquénílico inferior o un radical hidrocarburo cicloalifático inferior, saturado;

29



$R_3$  significa un grupo alquílico inferior, y  
 $R_4$  significa hidrógeno, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquílico o alcoxi, el grupo trifluorometílico o nitro,

5. y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque se hace actuar sobre un compuesto de la fórmula general I, en la que  $R_1, R_2, R_3$  y  $R_4$  corresponden a las definiciones antes indicadas, pero sin embargo por lo menos uno de los símbolos  $R_1, R_2$  y  $R_3$  es hidrógeno, en presencia de un agente ligador de ácido, un éster apto para reacción de un alcohol inferior en a lo menos, la cantidad para la dosis que corresponde a los átomos de hidrógeno a reemplazar, o bien, en caso deseado, si  $R_1$  y/o  $R_2$  es hidrógeno, pero no lo es  $R_3$ , un éster apto para reacción de un alcohol inferior en, a lo menos, la cantidad para la dosis que corresponde a los átomos de hidrógeno a reemplazar, o bien, en caso deseado, si  $R_2$  es un átomo de hidrógeno pero no lo es  $R_1$  ni tampoco  $R_3$ , un éster apto para reacción de un compuesto hidróxi cicloalifático saturado, inferior, en a lo menos la dosis equimolar, y, si se desea, el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.



2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de tetrahydroquinoleina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y

5. escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 29 de Diciembre de 1966

p.a.

**JAIME ISERN**

**M. P.**

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ