

Case E.2320⁺B

335083



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).

= . =

BAD ORIGINAL

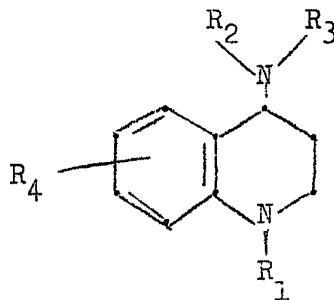
29 DIC. 1963



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



(I)

10.

en la que

- R_1 significa un grupo alquílico o alquenílico inferior,
15. R_2 significa un grupo alquílico o alquenílico inferior o un radical hidrocarburo cicloalifático saturado, inferior,
- R_3 significa un grupo alquílico inferior
- sin embargo, por lo menos uno de los radicales R_1 , R_2 y R_3
20. es un radical alquílico o bien alquenílico primario o bien hidrocarburo cicloalifático,



y

R₄ 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
20. fórmula general I poseen además asimismo una acción anti-tusígena y anoréxica.

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



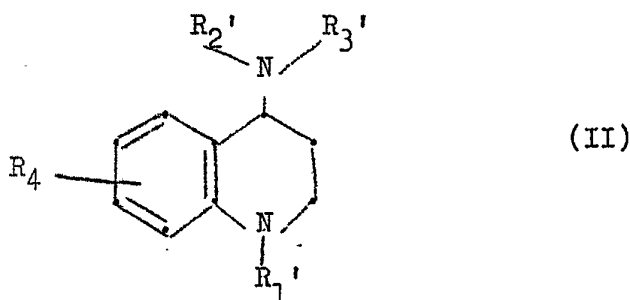
29 DIC. 1950

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

En los derivados de tetrahidroquinoleina 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-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 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 R_4 es, cloro, bromo o fluor.

5. El procedimiento para la preparación de derivados de tetrahydroquinoleina de la fórmula general I, en la que por lo menos uno de los radicales R_1 , R_2 y R_3 es un radical alquílico primario, o bien R_1 y/o R_2 es un radical alquilénico primario, o bien R_2 es un radical hidrocarburo primario cicloalifático, consiste en que un compuesto de la fórmula general



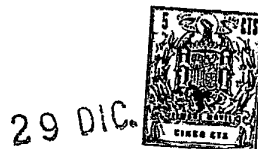
10.

en la que

15. R_1' , R_2' y R_3' significan radicales que corresponden a las definiciones de R_1 , R_2 o bien R_3 con la excepción de que por lo menos uno de los radicales R_1' , R_2' y R_3' es un grupo alcancilo inferior o un grupo alcóxicarbonílico inferior, o bien R_1' y/o R_2' es un grupo alquenoilo inferior o bien R_2' es un radical cicloalquilcarbonílico, y

20. R_4 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, se reduce mediante un hidruro complejo y en caso deseado el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

Como hidruro complejo, se utiliza, de preferencia



hidruro de litio y aluminio o diborano en un disolvente orgánico hetero, como éter dietílico, éter dimetílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico de etilenglicol o éter dietílico de dietilonglicol. La temperatura reaccional se halla de preferencia:

5. entre la temperatura ambiente y los 100° C. El diborano se desarrolla, por ejemplo en heterado de tricloruro de boro y hidruro de sodio y boro o en un aparato preparado y se introduce en la mezcla reaccional o se forma insuti.

Las materias de partida de la fórmula general II

10. son por su parte materias nuevas. Se preparan por ejemplo mediante acilación del compuesto de la fórmula general I, en los que por lo menos uno de los radicales R_1 , R_2 y R_3 es un átomo de hidrógeno, con derivados funcionales aptos para reacción de ácidos alcánicos,

15. alquílicos, o cicloalcánicos inferiores, como por ejemplo éster etílico del ácido fórmico, acetanhidrido, cloruro acetílico, cloruro propionílico, cloruro butirílico, cloruro isobutirílico, cloruro del ácido acrílico, cloruro del ácido metacrílico, cloruro del ácido crotonico o cloruro

20. ciclopropancarbonílico.

Los nuevos derivados de tetrahydroquinoleina 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 tetra-

25. hidroquinoleina de la fórmula general I en un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente anionico de la sal, o con una solución del mismo. De preferencia, se elige para la reacción un disolvente orgánico

29 DIC.



- 7 -

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 hidrocópias o muy poco. Para formación de sal con derivados de tetra-hidroquinoleina 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 maléico, 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-

29 DIC



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 preferen-
cia de 5 a 50 mg de un derivado de tetrahidroquinolina según la invención o una de sus sales no tóxicas. Además
10. pueden entrar en consideración asimismo la utilización de 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 tetrahydroquinoleina 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 patata,
20. almidón de maiz o amilopeptina, 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 [®]) de pesos moleculares apropiados para tabletas
25. o para núcleos de gragea. Por último se recubre, por ejem-

29 DIC. 1968



plo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden con- tener, por ejemplo, todavía goma arábica, talco y/o anhí- drido titánico, o con un barniz disuelto con un disolven- te o mezcla de disolventes orgánicos fácilmente fluidificables.

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

10. Como formas unitarias de dosis para la aplicación rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo supo- sitorios, 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 combina- ción de la base o una sal apropiada de la misma con polie- 15. tilenglicoles (Carbowax [®]) de peso molecular apropiado.

- 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 20. 0,5 a 5%, eventualmente junto con estabilizadores y sustan- cias tampón apropiadas, y en solución acuosa.

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

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



29 DIC. 1966

- 10 -

- na o maleato de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-[ciclopropilmetil)-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 granula mediante un tamiz. Tras el secado se mezclan 170 g de almidón de patata, 200 g de talco, 2,50 g de estearato magnésico 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 estar provistas en caso necesario con ranuras de partición para proporcionar dosificación más suave.
- 5.
- 10.
- 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-4-melamino-quinoleina, 175,90 g de lactosa y la solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico se prepara un granulado, que se mezcla tras el secado con 56,60 de anhídrido silícico coloidal, 165 g de talco, 20 g de almidón de patata y 2,50 g de estearato magnésico y se prensa 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 arábica, 0,21 de colorante y 1,5 g de anhídrido titánico y se secan. Las grageas obtenidas posan cada una 120 mg y contienen 25 mg de materia activa cada una.
- 15.
- 20.
- 25.



29

- 11 -

- Los ejemplos siguientes aclaran 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 limitan en ninguna forma el ámbito de la presente invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 5.

EJEMPLO 1

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

- A una suspensión de 1 g de hidruro de litio y aluminio en 20 cc de tetrahidrofurano exento de agua se
10. adiciona a gotas, a 5°, una solución de 2,04 g de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-(N-metil-formamido)-quinoleína en 20 cc de tetrahidrofurano exento de agua. Luego se hierve la mezcla durante 5 horas bajo reflujo y paso de nitrógeno.
15. Se enfría a 5° y se adiciona a gotas 5,5 cc de agua, 5,5 cc de lejía de sosa al 15% y 16,5 cc de agua. La mezcla reaccional se filtra y el género del filtro se lava con tetrahidrofurano. Luego, lo filtrado se concentra a 40° bajo 11 torr.
20. El residuo, un aceite amarillo, destila al alto vacío. La 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-dimetilamino-quinoleína hierve a 80°/0,01 torr.



En forma análoga se obtiene la 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-dimetilamino-7-cloro-quinoleína, punto de ebullición 100-110°/0,01 torr., clorhidrato punto de fusión 169-171° (en metanol-éter).

5. La 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-(N-metil-formamido)-quinoleína necesario en el ejemplo anterior se prepara, por ejemplo, como sigue:

- Una solución de 3,3 g de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-metilamino-quinoleína en 8 cc de éster etílico del ácido fórmico se hierve bajo reflujo durante 16 horas. Luego se enfría y la mezcla se concentra a 50° bajo 11 torr. El residuo, un aceite rojo, se cromatografía en 120 g de gel silíceo. Las fracciones eluidas con éter-cloroformo 5:1 se reúnen y cristalizan en éter. La 1-metil-1,2,3,4-tetra-
10. hidro-4-(N-metil-formamido)-quinoleína funde a 81-83°.
- 15.

Análogamente se obtiene la 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-(N-metil-formamido)-7-cloro-quinoleína, punto de fusión 83-85° (en acetato etílico-éter de petróleo).

EJEMPLO 2

20. la 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-[(ciclopropilmetil)-amino]-quinoleína.

A una suspensión de 2,43 g de hidruro de litio y aluminio en 30 cc de tetrahidrofurano exento de agua se adi-

29 DIC. 1941



mido-quinoleína.

- Una solución de 16,2 g de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-amino-quinoleína y 10 cc de piridina exenta de agua en 100 cc de benceno exento de agua se enfría bajo paso de nitrógeno, a 5-10°. A esta mezcla se adiciona a gotas, una solución de 10,0 g de cloruro del ácido ciclopropan-carboxílico en 50 cc de benceno exento de agua. A continuación se agita la mezcla durante 2 1/2 horas a temperatura ambiente, se diluye con 100 cc de benceno y se filtra. Lo filtrado se extrae tres veces con 40 cc de ácido clorhídrico 1n y agua, cada vez. Los extractos de ácido clorhídrico reunidos se regulan alcalinamente con lejía de sosa 2n. El aceite precipitado se extrae con éter. La solución etérica se seca con sulfato sódico y se concentra a 40° bajo 11 torr. La 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-ciclopropancarboxamido-quinoleína cristaliza en metanol, punto de fusión 165-167°.

- Análogamente se obtiene la 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-ciclopropancarboxamido-7-cloro-quinoleína, punto de fusión 188-191° (cristalizado en metanol).

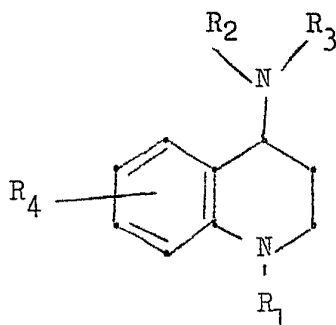


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 100/66 del 30 Diciembre 1966.

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

10.



(I)

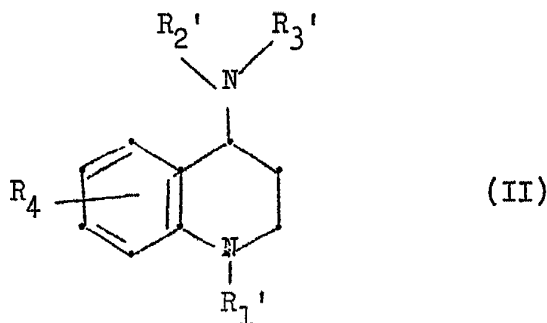
en la que

15. R₁ significa un grupo alquílico o alquénílico inferior
R₂ significa un grupo alquílico o alquénílico inferior o un radical hidrocarburo cicloalifático saturado, inferior
R₃ significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior, aunque uno de los radicales R₁, R₂ y R₃ es un radical alquílico
20. o bien alquénílico primario, o bien hidrocarburo cicloalifático, y

29 DIC.



- R_4 significa hidrógeno, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquílico o alcoxi inferior, el grupo trifluorometílico o nitro, y sus sales de adición con ácidos inorgánico y orgánicos,
5. caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



10.

en la que

- R_1' , R_2' y R_3' significan los radicales que corresponden a las definiciones de R_1 , R_2 o bien R_3 con la exclusión de que a lo menos uno de los radicales R_1' , R_2' y R_3' es un grupo alcanóilo inferior o un grupo alcóxicarbonílico inferior, o bien R_1' y/o R_2' es un grupo alquenoílico inferior, o bien R_2' es un radical cicloalquilcarbonílico y
- R_4 tiene la significación antes indicada,
20. se reduce mediante un hidruro complejo 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.

29



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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 29 de Diciembre de 1966

P.a.

JAIME ISERA

E. E.

Firmado: LUIS REY PADILLA