



1968

3 4 1 6 8 2

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

a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H. de nacionalidad alemana, residente en Biberach am der Riss (Republica Federal Alemana), por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS PIRIDIL-TETRAHIDROISOQUINOLEINAS"

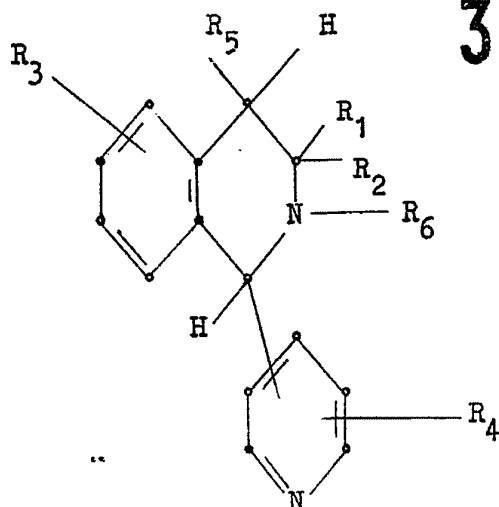
Memoria Descriptiva

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevas piridil-tetrahidroisoquinoleínas de la fórmula general



341682

5



(I),

10

- donde el anillo de la tetrahydroisoquinoleína está enla-
zado con la posición 3 ó 4 del anillo de piridina - así co-
mo de sus sales de adición, con ácidos inorgánicos u orgá-
nicos fisiológicamente tolerables. En esta fórmula, los sim-
bolos R_1 a R_6 tienen los significados siguientes:

15

20

R_1 representa un grupo alquilo que contiene de
1 a 5 átomos de carbono o un grupo bencilo
que puede estar eventualmente sustituido por
un grupo metilo,

25

R_2 representa un grupo alquilo que contiene de
1 a 5 átomos de carbono,

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo al-
quilo inferior o un átomo de halógeno,

R_4 y R_5 representan átomos de hidrógeno, o grupos
alquilo inferiores.

30

R_6 representa un átomo de hidrógeno, o el grupo
formilo.

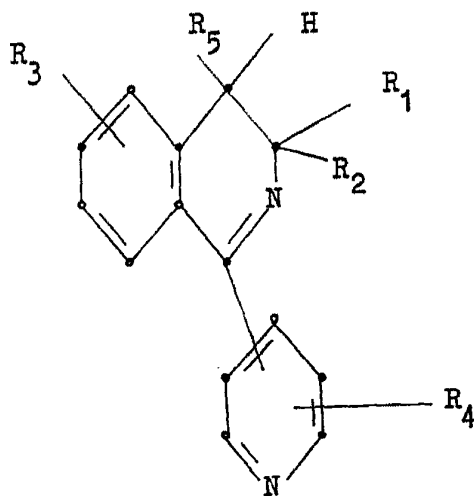


341682

Dichos compuestos son obtenidos por los procedimientos siguientes:

Reducción de una dihidroisoquinoleína de la fórmula general

35



(II)

40

- donde los simbolos R_1 a R_5 tienen los significados indicados anteriormente- por procedimientos clasicos, pudiendose eventualmente introducir al propio tiempo el grupo formilo en el átomo de nitrógeno del anillo.

45

La reducción puede ser ejecutada, por ejemplo, mediante hidrogeno activo cataliticamente o naciente, hidruros complejos o ácido fórmico, preferiblemente en presencia de un catalizador de hidrogenación, formándose compuestos de la fórmula I, teniendo R_6 el significado de átomo de hidrógeno.

50



341682

55 Sin embargo, la reacción con ácido fórmico, eventual-
mente en presencia de un catalizador de hidrogenación,
como por ejemplo níquel Raney, puede ser dirigida prolongan-
do el tiempo de reacción, por ejemplo de 1 a 6 horas, de mo-
do que R_6 representan un grupo formilo. Estos compuestos de
60 formilo se obtienen también cuando la reacción con ácido
fórmico es ejecutada en presencia de formamida a elevadas
temperaturas.

La hidrogenación mediante hidrógeno es ejecutada
convenientemente en presencia de un adecuado catalizador
metalico. Como catalizadores pueden servir, por ejemplo:
65 óxido de platino, paladio sobre carbón, níquel Raney, óxi-
do de cobre-cromo. Según el tipo del catalizador empleado,
la hidrógenación es ejecutada a temperatura ambiente y a
presión ligeramente elevada, o a temperatura elevada y a
presión elevada. Cuando se usa óxido de cobre-cromo o ní-
quel Raney., ha resultado ventajoso trabajar a una tempe-
70 ratura de 100 - 130° C. y a una presión de 100 atmósferas.

Como hidruros complejos deben considerarse, por
ejemplo, el hidruro de litio-aluminio, y el hidruro de li-
tio-boro, pero preferiblemente el hidruro de sodio-boro,
75 ejecutándose la reacción en un disolvente adecuado a cada
caso, como por ejemplo, éter, tetrahidrofurano, metanol,
etanol, y similares.

Para la reducción con hidrógeno nascente, son
particularmente adecuados el estaño, el cinc o la amalga-



341682

80 ma de cinc en presencia de ácidos. La producción de los com-
puestos de la fórmula general II que sirve de materias pri-
mas se verifica, por ejemplo, por el procedimiento descrito
en la Patente alemana T 28 238 IVb/12p o a la Patente espa-
ñola 324.465.

85 Si así se desea, los compuestos obtenidos según la
invención pueden ser convertidos en sus sales de adición con
ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente tolerables,
por procedimientos clásicos. Como tales pueden usarse, ácido
clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fos-
90 fórico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, áci-
do adípico, ácido maléico, y ácido fumárico.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser emplea-
dos como productos intermedios para la producción de medica-
mentos aunque poseen en sí mismos valiosas propiedades far-
95 macológicas y particularmente una buena actividad antiflogís-
tica y antipirética, y además análgica y espasmolítica.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin
limitarla.

Ejemplo 1

100 3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

Se disuelven en 100 ml de metanol 11,8 g de 3,4-
dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína, y previa
adición de 1,2- g de paladio sobre carbón (10%), se hidroge-



341682

105 nan el autoclave a 50° C. y con una presión de hidrógeno de 50 atmósferas, hasta la absorción de la cantidad de hidrógeno calculada. Se obtienen 9,5 g de 3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, de punto de fusión 96 - 98° C. (en éter de petróleo), cuyo maleinato ácido funde con descomposición a 183 - 185° C.

110 .. Si se emplea como catalizador níquel Raney y se ejecuta la reacción a 100° C. y a una presión de 100 atmósferas, se obtiene el mismo rendimiento, si se usa como catalizador óxido de cobre-cromo a 120° C. y a una presión de 100 atmósferas, se obtiene la tetrahidroisoquinoleína con
115 rendimiento cuantitativo. Si, como catalizador, se emplea óxido de platino a temperatura ambiente y a una presión de 2 a 3 atmósferas, el rendimiento es de 8 g.

Ejemplo 2

3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

120 Se disuelven en 100 ml de metanol 11,8 g de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína. Se añaden en porciones y agitando 2,25 g de hidruro de sodio-boro, se calienta la mezcla a reflujo durante 2 horas, se añaden otros 4,5 g de hidruro de sodio-boro y luego se prolonga el calentamiento durante 5 horas. Luego se evapora el disolvente.
125 Se añaden 100 ml de agua y se extrae dos veces la mezcla con



341682

éter. Se evapora el éter y se destila el residuo. Se obtienen 9 g del compuesto de punto de ebullición 0,01 mm Hg: 125 - 126° C. y de punto de fusión 96 - 98° C.

Ejemplo 3

130 3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

Se vierten gota a gota 11,8 g de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína en 50 ml de tetrahydrofurano absoluto en 4 g de hidruro de litioaluminio en 50 ml de tetrahydrofurano absoluto, y se calientan agitando, durante 5 horas, a reflujo. Se vierte luego el conjunto en agua helada, se acidifica ligeramente con ácido sulfúrico al 50% hasta obtener una solución clara. Luego se extrae con éter la solución se alcaliniza fuertemente la solución acuosa de ácido sulfúrico mediante solución de hidróxido de sodio al 40%, se extrae con éter y se destila el residuo del éter. Se obtienen 5 g de la tetrahidroisoquinoleína anteriormente mencionada, de punto de fusión 97 - 98° C.

135

140

Ejemplo 4

3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

145 Se hierven a reflujo 11,8 g de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil) isoquinoleína con 40 g de estaño granulado, 124 ml, de ácido clorhídrico concentrado, 61 ml de agua, 124 ml de etanol y 1 gota de una solución de sulfato de cobre al 5%. Se añade una vez más la mitad de las cantidades indicadas de ácido clorhídrico concentrado, agua, eta-

150



341682

155 nol y solución de sulfato de cobre y se calienta la mezcla durante otras 4 horas. Se separa por filtración el estaño que no ha reaccionado, se trata el filtrado con una cantidad de solución de hidróxido de sodio suficiente para hacer que el hidroxido de estaño, (II) que precipita en un primer momento, vuelva a disolverse, se extrae cuatro veces el filtrado cada vez con 200 ml de cloruro de etileno. Se secan sobre sulfato de sodio los extractos reunidos y se evaporan con vacío. El residuo que queda, que solidifica al enfriar, 160 es recristalizado en gasolina. Rendimiento: 8 g de punto de fusión 98° C.

Ejemplo 5

3,3-dimetil-1-(3-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

165 Se hacen reaccionar de la manera descrita en el ejemplo anterior 6,0 g de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(3-piridil)-isoquinoleína, obteniendose 3,2 g de cristales incoloros de punto de fusión 98 - 99° C.

Ejemplo 6

3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

170 Se disuelven en 250 ml. de ácido sulfurico 2-N 11,8 g de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína y se mezclan sucesivamente, agitando, con 25 g de cinc en polvo, habiendo que vigilar que la temperatura de la mezcla no so-



341682

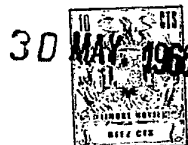
175 brepase los +20° C. Después de agitar durante 8 horas, se
separa por filtración la mezcla de cinc en polvo sin reac-
cionar a temperatura ambiente y se alcaliniza mediante amo-
niaco, enfriando bien, y se extrae 4 veces, cada vez con
100 ml. de cloruro de etileno. El tratamiento ulterior co-
rresponde al procedimiento descrito en el ejemplo 4. Rendi-
180 miento 8,9 g de punto de fusión 98° C.

Emplear ácido clorhídrico 2-N, en lugar de ácido
sulfúrico 2-N o trabajar a temperaturas más elevadas que
las indicadas ha resultado menos eficaz, porque los produc-
tos obtenidos eran menos puros.

185 Ejemplo 7

3,3-dimetil-1-(3-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

Se disuelven en 800 ml. de ácido clorhídrico 2-N
40 g de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(3-piridil)-isoquinoleí-
na, y después de añadir 80 g de virutas de cinc y 1 gota
190 de solución de sulfato de cobre al 5%, se hierve la mezcla
durante 3 horas a reflujo. Se deja enfriar la solución fil-
trada, se alcaliniza mediante amoniaco, mientras se enfria
bien con hielo y se extrae 4 veces, cada vez con 200 ml. de
cloruro de etileno. El tratamiento ulterior es ejecutado co-
195 mo en el ejemplo 4. Se obtienen 34 g de cristales incoloros,
de punto de fusión 98 - 99° C.



341682

Ejemplo 8

3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

200 A una solución de 11,8 g de 3,4-dihidro-3,3-dime-
til-1-(4-piridil)-isoquinoleína en 300 ml de etanol anhidro
se añaden en pequeñas porciones, 4 horas, 11,8 g de hidruro
de litio-boro manteniéndose a una temperatura de reacción
de -2° a +2° C. Se agita la mezcla durante otras 4 horas a
+5° C. y se deja reposar por la noche a temperatura ambien-
205 te. Previa adición de 100 ml de ácido clorhídrico al 5%, se
hierve durante 30 minutos a reflujo. Se destilan el etanol
y una parte de agua, se alcaliniza el residuo y se extrae
4 veces, cada vez con 100 ml de cloruro de etileno. Se eje-
cuta el tratamiento ulterior como en el Ejemplo 4. Se obtie-
210 nen 7,5 g de cristales incoloros, de punto de fusión 98° C.

Ejemplo 9

3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

215 Se enfria a -20° C. La solución de 11,8 g de 3,4-
dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína en 120 ml
de tetrahidrofurano anhidro, se añade una suspensión de 11,8 g
de hidruro de litio-boro en 175 ml de éter anhidro manteniend-
do esta temperatura, se calienta la mezcla a +20° C. en un
plazo de 2 horas se agita durante la noche a temperatura am-
biente y se hierve durante 2 horas a reflujo. Se trata con



341682

220 300 ml de agua, se alcaliniza claramente con hidroxido de sodio y se extrae 4 veces, cada vez con 150 ml de cloruro de etileno. El extracto, secado sobre sulfato sódico, deja como residuo de evaporación un producto incoloro de adición de borina, recristalizado en acetona de punto de fusión

225 136 - 137° C. Se hierve este producto a reflujo, en una mezcla de 100 ml de metanol y 100 ml de ácido clorhídrico al 1%, durante 30 minutos. Se destila el metanol, se alcaliniza el residuo con hidróxido sódico y se extrae tres veces cada vez con 100 ml de cloruro de etileno. El tratamiento

230 ulterior es como se describe en el ejemplo 4. Rendimiento 8 g de punto de fusión 98° C.

Ejemplo 10

3,3-dimetil-2-formil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

235 Se disuelven 5 g de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína en 75 ml de ácido fórmico acuoso al 75% se añaden 5 g de níquel Raney y se calienta la mezcla durante 5 horas a reflujo. Previo enfriamiento, se filtra, se alcaliniza el filtrado y se extrae con éter. Se seca con sulfato sódico la solución etérea y se libera de disolvente. Se hierve el residuo con aproximadamente 50 ml de éter de petroleo y se filtra en caliente. El residuo de fil-

240



341632

245 tración es recristalizado en acetato de etilo. Se obtienen 2,5 g de compuesto formílico de punto de fusión 156° C. cuyo clorhidrato funde con descomposición a 221 - 222° C. De la 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(3-piridil)-isoquinoleína, se obtiene de manera similar la 3,3-dimetil-2-formil-1-(3-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, punto de fusión 120 - 122° C. punto de fusión del clorhidrato 222° C.

250 Ejemplo 11

3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

255 Empleado el mismo procedimiento descrito en el ejemplo anterior, pero calentando la mezcla de reacción solo durante 1 hora a reflujo, se obtienen 3,5 g de 3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, de punto de fusión 96 - 98° C. cuando la solución de éter de petróleo se enfría. En el éter de petróleo caliente quedan sin disolver 0,2 g de 3,3-dimetil-2-formil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína de punto de fusión 158° C.

260 Ejemplo 12

3,3-dimetil-2-formil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

265 Se calientan 8 g de diclorhidrato de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína en 28 ml. de ácido fórmico al 100% y 140 ml. de formamida en baño de aceite a 150 - 160° C. durante 9 horas. Previo enfriamiento, se alcaliniza con amoníaco la mezcla, formándose un precipitado cris-



341682

talino que se filtra y se lava con agua. Se obtienen 5,5 g de compuesto incoloro de formilo, de punto de fusión 156° C.

270 Ejemplo 13

3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

Punto de fusión 88 - 90° C; hidrogenomaleinato, punto de fusión 150 - 151° C. (descomposición).

Ejemplo 14

275 1-(4-piridil)-3,3,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

Punto de fusión 106 - 108° C; Punto de ebullición 0,1 mm Hg 129 - 130° C; diclorhidrato, punto de fusión 255° C.

Ejemplo 15

280 7-cloro-3,3-dietyl-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

Punto de ebullición 0,2 mm Hg 175 - 176° C, diclorhidrato, punto de fusión 210° C. (descomposición).

Ejemplo 16

285 3-bencil-3-metil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

Diclorhidrato, punto de fusión 226 - 227° C.

Ejemplo 17

290 3,7-dimetil-3-(p-metil-bencil)-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

Hidrogenomaleinato, punto de fusión 180° C. (descomposición).



341682

Ejemplo 18

3,3-dimetil-1-(4-metil-3-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinoleína

295 Punto de fusión 112 - 114° C; diclorhidrato, punto de fusión 227° C. (descomposición).

Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 16 de Junio de 1966 con el número T 31 376 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

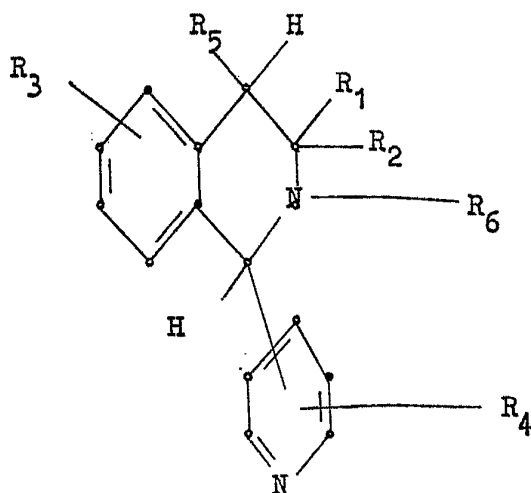
300

R E I V I N D I C A C I O N E S

=====

1).- Procedimiento para la obtención de nuevas piri-
dil-tetrahidroisquinoleínas de la fórmula general

305



(I)

310



341682

315 donde el anillo de la tetrahidroisoquinoleína está enlazado con la posición 3 ó 4 del anillo de piridina, y donde

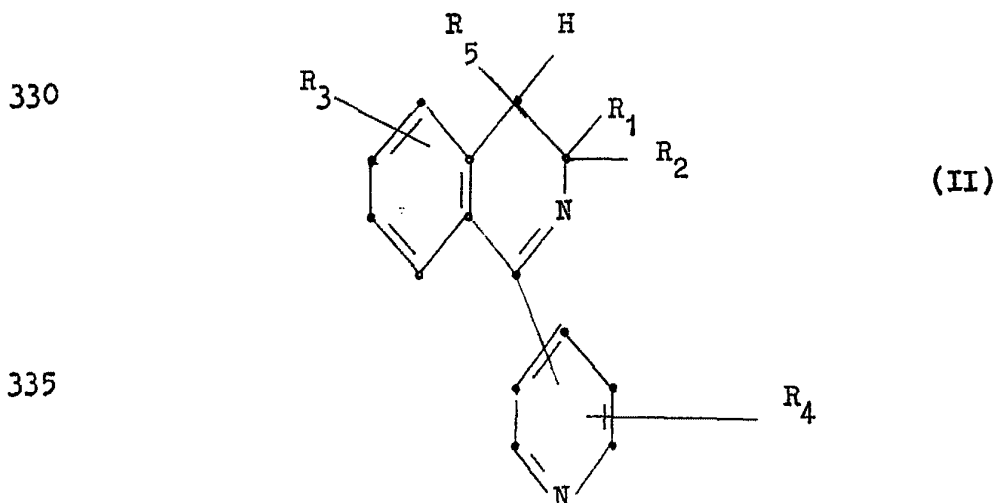
R₁ representa un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo bencilo eventualmente sustituido por un grupo metilo

320 R₂ representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un átomo de halógeno,

R₄ y R₅ representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo inferiores, y

325 R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo formilo, -así como de sus sales de adición con ácidos fisiológicamente tolerables-caracterizado por la reducción de una dihidroisoquinoleína de la fórmula general



30 MAY 1968



341682

340 donde los simbolos R_1 a R_5 tienen los significados anterior-
mente indicados - por procedimientos clasicos, pudiendose
eventualmente introducir al propio tiempo en el átomo de ni-
trógeno del núcleo el grupo fórmilo y convertirse eventual-
mente por procedimientos clásicos los compuestos obtenidos
en sus sales de adición con ácidos fisiológicamente tolera-
bles.

345 "2).- Procedimiento según la reivindicación 1), ca-
racterizado por la reducción con hidrógeno catalíticamente
activado o naciente, con hidruros complejos o con ácido
fórmico, preferiblemente en presencia de un catalizador de
hidrógenación.

350 3).- Procedimiento según la reivindicación 1),
caracterizado para la obtención de compuestos con el grupo
formilo en el átomo de nitrógeno del núcleo, por la reduc-
ción con ácido fórmico durante un más largo periodo de tiem-
po, o con ácido fórmico en presencia de formamida a eleva-
das temperaturas.

355 4).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS
PIRIDIL-TETRAHIDROISOQUINOLEINAS"

Esta Memoria consta de 16 hojas foliadas y mecano-
grafiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 12 de Junio de 1967