



3 4 1 6 8 3

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

a favor de:

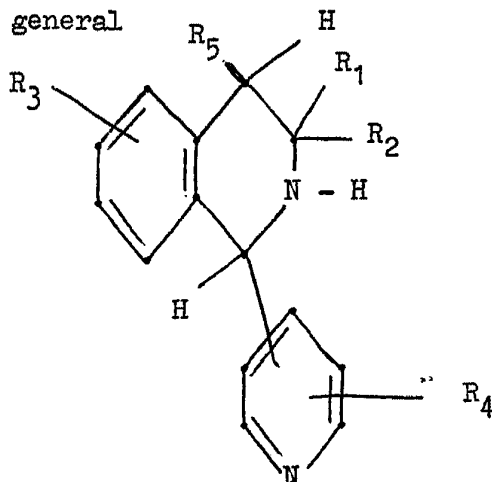
DR. KARL THOMAE G.m.b.H. de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (Republica Federal Alemana) por:

"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



5

10



# 341683

15 donde el anillo de tetrahydroisoquinoleína está enlazado en la posición 3 ó 4 del anillo de piridina-así como de sus sales de adición, con ácidos inorgánicos u orgánicos , fisiologicamente tolerables. En dicha fórmula, los simbolos R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> tienen los significados siguientes:

R<sub>1</sub> representar un grupo alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo bencilo, que puede eventualmente estar sustituido por un grupo metilo,

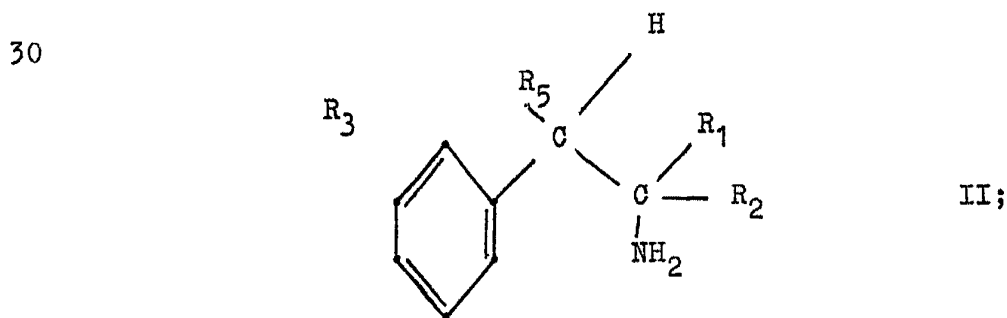
20 R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrogeno, un grupo alquilo inferior o un átomo de halogeno, y

25 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan átomos de hidrogeno o grupos alquilo inferiores.

Dichos compuestos se obtienen por el procedimiento siguiente:

Ciclación de aminas de la fórmula general

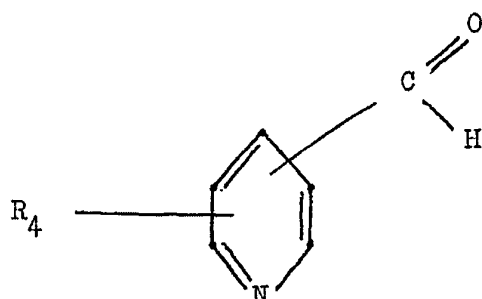


35 donde los simbolos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> tienen los significados indicados anteriormente, con piridin-3-aldehdos o piridin-4-aldehdos de la fórmula



341683

40



III;

45

con separación de agua. Una forma preferida de ejecución es la siguiente: primero se hace reaccionar la amina con el aldehído de piridina, con separación de agua, dando la base de Schiff por los procedimientos corrientes, y luego se cicliza la base de Schiff de manera clásica. Se ha comprobado que el ácido polifosforico es un agente de ciclación particularmente adecuado aún cuando pueden también usarse ácido fosforico al 100% y pentóxido de fosforo.

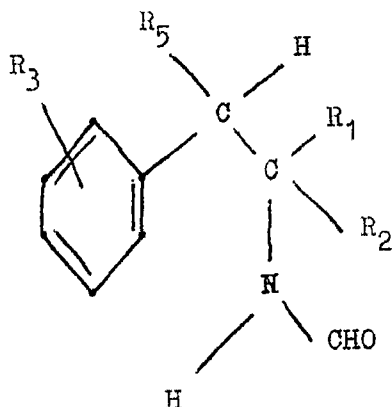
50

En algunos casos, es ventajoso ejecutar esta reacción en un disolvente, como por ejemplo o-diclorobenceno o tetralina. También se puede trabajar sin disolvente. Se ejecuta la reacción a elevadas temperaturas, comprendidas preferiblemente entre 60 y 220° C.

55

Pueden obtenerse compuestos de la fórmula II, por ejemplo, de N-formil-beta-fenil-etilaminas de la fórmula general

60



IV,

65



341683

donde los simbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  tienen los significados indicados anteriormente- mediante saponificación del grupo formilo.

70 La obtención de los compuestos de la fórmula IV es realizada, por ejemplo, de acuerdo con- o análogamente a el método descrito por J. Ritter y otros. en Am, Chem. Soc. 70 , 4048 (1948)

75 Si así se desea, los compuestos obtenidos según la invención pueden ser convertidos, por métodos clásicos, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente tolerables. Pueden emplearse como tales ácidos, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfurico, ácido fosforico, ácido succinico, ácido tartarico, ácido citrico, ácido adipico, ácido maleico, ácido fumarico.

80 Los compuestos de la fórmula I pueden ser empleados como productos intermedios para la producción de medicamentos aún cuando poseen por sí mismos valiosas propiedades farmacológicas, y en particular una buena actividad antiflogística y antipiretica, así como una actividad analgesica y espasmolítica.

85 Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin restringirla.

Ejemplo 1

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

a).- 4-piridilmetiliden-(1,1-dimetil-2-fenil)-etilamina

90 Se adicionan gota a gota, y agitando a, 14,9 g de 1-fenil-2-metil-2-propilamina 10,7 g de piridin-4-aldehido. Tiene lugar una reacción exotermica con separación de agua. Se continua la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, se



341683

95 disuelve la mezcla en éter, se separa de la capa de agua que se ha formado, se seca la solución etérea sobre sulfato sódico y se destila el disolvente, Se destila con vacío el aceite resultante. Se obtiene la base de Schiff, de punto de ebullición 0,05 mm Hg: 121-122° C. con un rendimiento de 21 g.

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

100 Se calientan, agitando, en un baño de aceite hasta aproximadamente 100° C. durante 4 a 5 horas, 23,8 g. de 4-piridilmetiliden-(1,4-dimetil-2-fenil)-etilamina con 100 ml. de  $\alpha$ -diclorobenceno y 200 g de ácido polifosforico. Después de este tiempo, se vierte el producto de reacción en agua caliente, se alcaliniza con solución de hidroxido de sodio al 40% y se extrae varias veces, cada vez con 50 ml. de éter. Luego se extrae tres veces el extracto etéreo, cada vez con 30 ml. de ácido clorhídrico al 12% y se vuelve a alcalinizar la solución acuosa clorhídrica con solución de hidroxido de sodio al 40%. El aceite, que entonces se forma, se solidifica en cristales y es filtrado. Recristalizada en éter de petróleo la tetrahidroisoquinoleína mencionada anteriormente funde a 97-98° C.

105 El rendimiento es de 16,5 g.

De la misma manera descrita bajo a), se obtienen en operaciones de la misma magnitud (0,1 mol):

115 3-piridilmetiliden-(1,1-dimetil-2-fenil)-etilamina

de punto de ebullición 0,05 mm Hg: 119-120° C. con un rendimiento de 15 g.

4-piridilmetiliden-(1-etil-1-metil-2-fenil)-etilamina

De punto de ebullición 0,05 mm Hg : 125° C. con un rendimiento



341683

120 to de 20 g.

4-piridilmetiliden-(1,1-dimetil-2-(p-metilfenil)-etilamina

de punto de ebullición 0,05 mm Hg: 132° C. con un rendimiento de 20,5 g.

4-piridilmetiliden-(1,1,2-trimetil-2-fenil)-etilamina

125 de punto de ebullición 0,05 mm Hg: 127-128° C. con un rendimiento de 17 g.

De la misma manera descrita bajo b), se obtienen en operaciones de la misma magnitud (0,1 mol):

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

130 de punto de fusión 100° C. (en éter de petróleo), con un rendimiento de 14 g.

3-etil-3-metil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

de punto de fusión 86-87° C. (en gasolina o éter de petróleo). con un rendimiento de 11 g.

135 3,3,7-trimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

de punto de fusión 123-125° C. (en ligroina), con un rendimiento de 18,5 g.

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

140 de punto de fusión 106-108° C. (en éter de petróleo), con un rendimiento de 11,5 g.

Ejemplo 2

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

Se calientan 5,8 g. de 4-piridilmetiliden-(1,1-dimetil-2-fenil)-etilamina juntamente con 31 g de pentoxi-



341683

145 do de fosforo en 200 ml. de tetralina en un baño de aceite, durante 15 minutos, a reflujo, se vuelven a añadir 31 g de pentóxido de fosforo y se vuelve a calentar la mezcla durante 15 minutos, a reflujo.

150 Una vez que se ha enfriado la mezcla, se decanta la tetralina y se descompone con agua caliente el residuo sólido que queda. Durante el enfriamiento, se alcaliniza fuertemente la solución con solución de hidróxido de sodio y se extrae con cloroformo. Se extrae tres veces la solución de cloroformo, cada vez con 25 ml. de ácido clorhídrico diluido. Se alcaliniza la  
155 solución acuosa clorhídrica con solución de hidróxido sódico, se vuelve a extraer con cloroformo y se destila el disolvente. Se obtienen 2 g. de producto bruto que, recristalizado en éter de petróleo, proporciona la tetrahidroisoquinoleína anteriormente mencionada, de punto de fusión 96-98° C.

160 Ejemplo 3

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

Se calientan 5,8 g de 4-piridilmetiliden-(1,1-dimetil-2-fenil)-etilamina en 30 ml. de o-diclorobenceno juntamente con 25 ml de ácido fosfórico al 100% a 105° C. durante  
165 12 horas, en un baño de aceite, y agitando. Previo enfriamiento, se vierte en agua el producto de la reacción, se extrae con éter y se desecha la solución etérea. La solución acuosa ácida es alcalinizada con amoníaco y se extrae con cloroformo. Se seca la solución de cloroformo y se libera el disolvente.  
170 Se obtienen 5,5 g. de tetrahidroisoquinoleína, de punto de fu-



sión 96-98º c.

341683

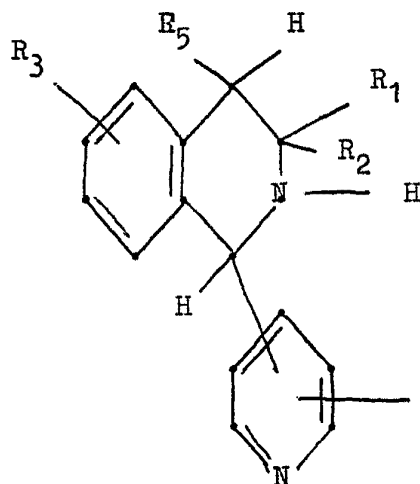
Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 16 Junio de 1966, bajo el número T 31 376 IVd/12 p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

175

REIVINDICACIONES

1).- Procedimiento para la obtención de nuevas piridil-tetrahydroisoquinoleínas de la fórmula general

180



I;

185

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

190

R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo bencilo que puede eventualmente estar sustituido por un grupo metilo,

R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,

195

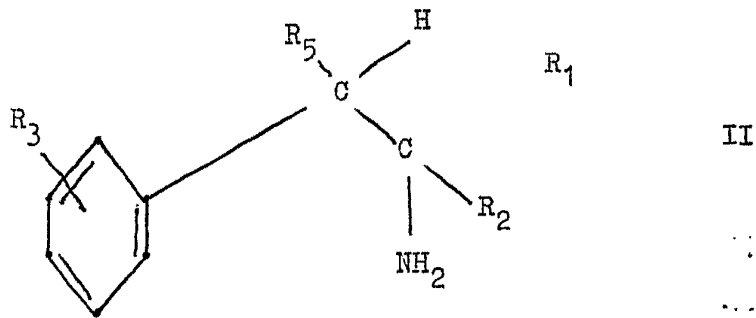
R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrogeno, un grupo alquilo inferior o un átomo de halogeno,



341683

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan átomos de hidrogeno o grupos alquilo inferiores, así como de sus sales de adición con ácidos fisiologicamente tolerables, caracterizado por la ciclación de aminas de la fórmula general

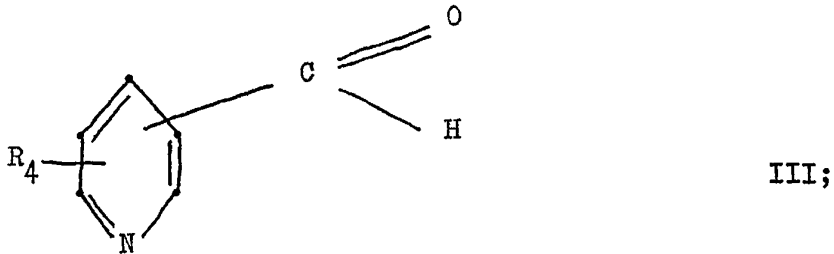
200



205

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados indicados anteriormente con un piridin-3-aldehido o un piridin-4-aldehido de la fórmula

210



215

con separación de agua, y convirtiendolo eventualmente por métodos clasicos los compuestos obtenidos en sus sales de adición con ácidos fisiologicamente tolerables.



1968

341683

2).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS PIRI-  
DIL-TETRAHIDROISOQUINOLEINAS"

220

Esta Memoria consta de 10 hojas foliadas y mecano-  
grafiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 12 Junio 1.967

-----