



1968

3 4 1 6 8 5

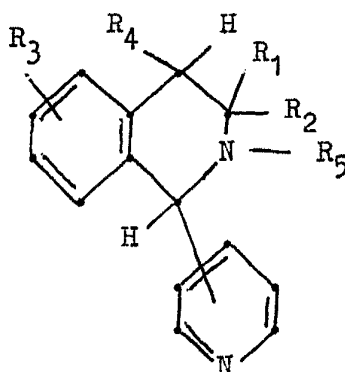
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

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-TETRAHIDROISO-QUINOLEINAS"

Memoria Descriptiva

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



I

5

10



341685

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

15

R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo bencilo eventualmente 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, o un grupo alquilo inferior, o un átomo de halogeno,

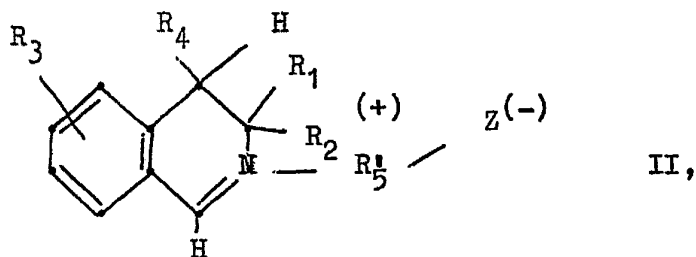
25

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrogeno o un grupo alquilo inferior,

R<sub>5</sub> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono,

Para obtener compuestos de la fórmula I, puede hacerse reaccionar una sal de 3,4-dihidroisoquinoleínas de la fórmula general

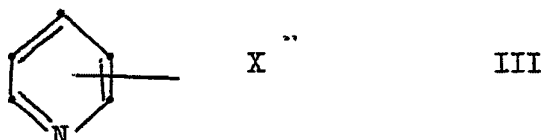
30



35

donde los simbolos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los significados indicados anteriormente, Z<sup>(-)</sup> representa un anión monovalente, preferiblemente un ión de halogeno, y R<sub>5</sub> representa un grupo alquilo inferior, con un compuesto organometalico de piridilo de la fórmula general

40



45

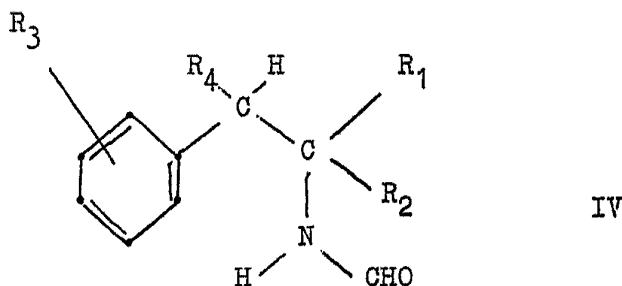
donde el simbolo X representa un grupo MgHal (Hal = halogeno)



# 341685

o un átomo de litio en posición 3 ó 4. Se ejecuta la reacción en un disolvente adecuado, por ejemplo, en un éter alifático o cíclico, un hidrocarburo o mezclas de hidrocarburo y éter. Es conveniente trabajar con un exceso de 0,2 a 1,5 mol del compuesto orgánometálico de piridilo, eventualmente protegido por un gas inerte y preferiblemente a temperaturas comprendidas entre -70° C. y +70° C.

Los compuestos de la fórmula II son obtenidos mediante ciclación de N-formil-beta-fenil-etilaminas de la fórmula general IV.



donde los simbolos R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> tienen los significados indicados anteriormente -con ayuda de agentes de condensación- como por ejemplo ácido polifosforico, y cuaternización sucesiva, por ejemplo, mediante haluros alcalinos, por procedimientos clasicos.

La producción de los compuestos de la fórmula IV, es ejecutada, por ejemplo, de manera igual o analoga al procedimiento descrito por J. Ritter y otros. en Am Chem Soc. 70, 4048 (1948)

Si así se desea, los compuestos obtenidos según la invención pueden ser convertidos en sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiologicamente tolerables por procedimientos clasicos. Como tales pueden usarse el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfurico, ácido fosforico, ácido succinico, ácido tartarico, ácido citrico, ácido adipico, ácido maleico y ácido fumárico.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser usados como productos intermedios para la producción de medicamentos, aunque poseen en si mismos valiosas propiedades farmacologicas y parti-

341685



NOV. 1968

cularmente una buena actividad antiflogística y antipirética, y además también una actividad analgésica y espasmolítica.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

85

Ejemplo 1

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

90

Se añaden al mismo tiempo 15,8 g de 3-bromo-piridina en 40 ml de tetrahidrofurano absoluto y 37,5 g de bromuro de etileno en 100 ml de tetrahidrofurano haciéndolos gotear desde dos embudos de decantación y se hacen reaccionar, con exclusión de agua, con 7,3 g de virutas de magnesio. Se hace hervir con reflujo la mezcla durante dos horas, se añaden en pequeñas porciones 10,7 g de ioduro de 2,3,3-trimetil-3,4-dihidroisoquinolinio (punto de fusión 130° C.) y se mantiene a reflujo la mezcla de reacción durante otras 8 horas. Se evapora el disolvente y se sustituye por tolueno. Luego, se descompone la mezcla, enfriando con hielo, con ácido clorhídrico y se aísla la base extrayendo con éter la fase acuosa a la que se ha añadido amoniaco. Se destila el residuo de la solución etérea seca; se obtienen por recristalización en ligroína - de la fracción de punto de ebullición 0,02: 95 - 108° C. - 2,2 g de la tetrahidroisoquinoleína mencionada anteriormente, de punto de fusión 70 - 70,5° C.

95

100

Ejemplo 2

105

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

110

Se añaden a una solución de n-butillitio (obtenida por reacción de 2,1 g de litio con 14,4 g de cloruro de n-butilo en 60 ml de éter absoluto), en atmósfera de nitrógeno, y a una temperatura de -45° C. 23 g de 3 bromopiridina, disueltos en 25 ml de éter absoluto. Después de la reacción se sigue agitando la mezcla durante otros 40 minutos, luego se añaden 15,05 g de ioduro de 2,3,3-trimetil-3,4-dihidroisoquinolinio a una temperatura de -60° C. Se lava con un poco de éter se continúa durante varias hora la agitación a -55° C; se deja reposar la mezcla de reacción durante otras 60 horas en baño de enfriamiento que se calienta lentamente y se hierve luego a reflujo durante 2 hora y des-

115

341685



120 compone a 5° C. con 250 ml de agua helada. Se combina la solución éterea con los extractos etéreos de la fase acuosa, y se seca. Se concentra con vacío el éter y se destila el residuo con alto vacío. Se purifica cromatográficamente sobre gel de silice (Merck) la fracción de punto de ebullición 0,04 mm Hg 91 - 96° C. y previa recristalización en ligroina, se obtienen 1,7 g de la tetrahidro-isoquinoleína anteriormente mencionada, de punto de fusión 70-71° C.

125 Ejemplo 3

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

130 Se añaden simultáneamente mediante dos embudos de decantación 23,7 g de 4-bromo-piridina en 120 ml de tetrahidrofurano absoluto, 56,5 g de bromuro de etileno en 250 ml de tetrahidrofurano absoluto a 10,5 g de virutas de magnesio en 60 ml de éter absoluto. Se hierve a reflujo la mezcla durante dos horas. Se añaden en pequeñas porciones 10,7 g de yoduro de 2,3,3-trimetil-3,4-dihidroisoquinolinio, y se mantiene a reflujo durante otras 8 horas. Se evapora el disolvente y se sustituye por tolueno. Se descompone la mezcla con ácido clorhídrico enfriando con hielo; se alcaliniza la fase acuosa con hidróxido de sodio, se extrae la base con éter. Se seca, se evapora la solución éterea, y se destila el residuo con alto vacío. Se disuelve en éter la fracción de punto de ebullición 0,15 mm Hg: 128-135° C.; se precipita el clorhidrato mediante adición de ácido clorhídrico anhidro y se recristaliza el clorhidrato en isopropanol-acetona. Se obtienen 1,9 g de la tetrahidroisoquinoleína anterior en forma de clorhidrato de p. de f. 235° C. (descomposición)

135 Ejemplo 4

145 2-etil-3,3-dimetil-1-(3-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

150 Se añaden juntas dos soluciones, una de las cuales contiene 15,8 g de 3-bromopiridina en 100 ml de éter absoluto., mientras que la otra contiene 37,6 g de bromuro de etileno en 220 ml de éter, y se hacen reaccionar con exclusión de humedad y agitando con 7,2 g de virutas de magnesio. Se hace hervir durante una hora con reflujo, se añaden a temperatura ambiente 7,6 g de yoduro de 2-etil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-isoquinolinio (punto de



341685

1968

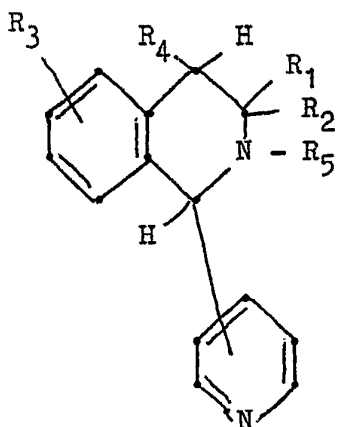
155 fusión 158-159° C.) en porciones y se mantiene en ebullición a  
 reflujo otras 5 ½ horas . Se descompone enfriando la mezcla de reac-  
 ción con 250 ml de ácido clorhídrico 5 n. Se extrae, con ácido  
 clorhídrico, la capa de éter separada, se tratan los extractos á-  
 cidicos con un exceso de amoniaco y se extrae con éter la solución  
 Se seca la solución etérea, se concentra y se destila con vacío  
 el residuo. Se obtienen, previo doble fraccionamiento 3,9 g de  
 160 la tetrahidroisoquinoleína anteriormente indicada, de punto de  
 ebullición 0,09 mm Hg : 122-125° C.

Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania  
 el 16 de Junio de 1.966, bajo el número T 31 376 IVd/12 p, se  
 acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto so-  
 bre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la  
 165 Unión.

REIVINDICACIONES

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

170



I

175

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

R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbo-  
 no o un grupo bencilo que puede estar sustituido por un grupo me-  
 tilo,

185

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

341685

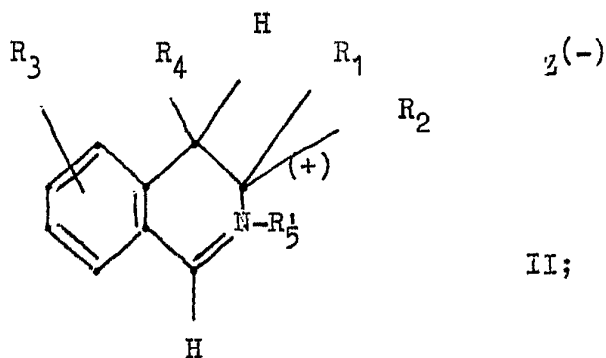


inferior o un átomo de halogeno,

190 R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrogeno o un grupo alquilo inferior, y

R<sub>5</sub> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono -así como de sus sales de adición con ácidos fisiologicamente tolerables, caracterizado por la reacción de una sal de 3,4-dihidroisoquinolinio de fórmula general

195



200

205 donde los simbolos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los significados anteriormente indicados, z<sup>(-)</sup> representa un anión monovalente, preferiblemente un ión de halogeno, R<sub>5</sub> representa un grupo alquilo inferior, con un compuesto orgánometalico de piridilo de la fórmula general

210



215

donde X representa el grupo MgHal (Hal = halogeno) o un átomo de litio en posición 3 ó 4 y la eventual conversión por procedimientos clasicos de los compuestos así obtenidos en sus sales de adición con ácidos.



341685

220

2).- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS PI-  
RIDIL-TETRAHIDROISOQUINOLEINAS"

Esta Memoria consta de 8 hojas foliadas y mecanogra-  
fiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 12 Junio 1967

*bo*

-----