



3 4 1 6 9 8

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

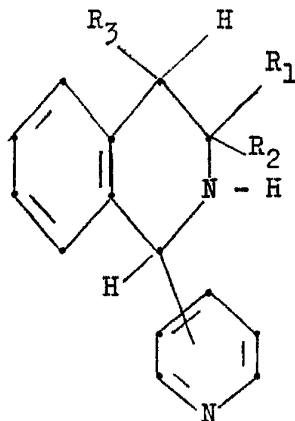
a favor de;

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 1,2,3,4-TETRAHIDRO-1-PIRIDIL-ISOQUINOLEINAS"

Memoria Descriptiva

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevas 1,2,3,4-tetrahidro-1-piridil-isoquinoleínas de la fórmula general



I



341698

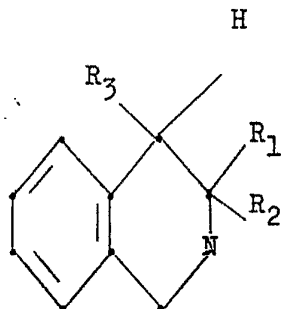
15 donde el resto de piridina está unido en la posición 3 ó 4 al anillo de isoquinoleína, así como de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, fisiológicamente tolerables.

En esta fórmula representan:

R_1 y R_2 que pueden ser iguales o diferentes, un grupo alcohilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y

R_3 un átomo de hidrogeno o un grupo alcohilo inferior.

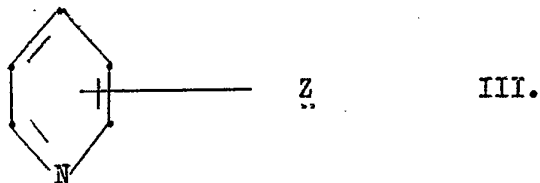
20 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse haciendo reaccionar una 3,4-dihidroisoquinoleína de la fórmula general



-25

donde R_1 , R_2 , R_3 tienen los significados antes indicados, con un compuesto organo-metalico de fórmula general

30



35

donde Z, en posiciones 3 ó 4, representa un átomo de litio o el grupo $MgHal$ (Hal= un átomo de halogeno). El 3- o el 4-piridil-litio es especialmente adecuado para la reacción.

La reacción se lleva a cabo en disolventes inertes, adecuados como, éter, hidrocarburos o mezclas de los mismos, opcionalmente bajo atmosfera inerte y de preferencia a temperaturas entre -80°

341698



40 y + 50%. Es apropiado entonces trabajar con un exceso de 0,1-2 moles del compuesto organo-metalico. La mezcla de reacción se elabora de acuerdo con los métodos usualmente empleados con los compuestos organo-metalicos.

45 Cuando se lleva a cabo la citada reacción, se origina una mezcla de las correspondientes dihidro- y tetrahidro-1- piridil-isoquinoleínas de la fórmula general I. Las tetrahidro-1-piridil-isoquinoleínas pueden separarse, por ejemplo, por destilación fraccionada, por medio de métodos cromatograficos o por cristalización fraccionada de las bases libres o de las sales correspondientes,
50 Para la formación de sales con adecuados ácidos inorgánicos, tales como hidracidos halogenados o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxalico, ácido maleico.....

Si la mezcla de reacción se somete a hidrogenación durante o después del tratamiento, se obtienen tetrahidro-1-piridil-isoquinoleínas unitarias de fórmula general I. De este modo, el rendimiento del producto final deseado puede elevarse y simplificarse su purificación.
55

La reducción de la mezcla a los tetrahidro-compuestos puede realizarse, por ejemplo, mediante hidrogeno naciente o activado catalíticamente o por medio de hidruros metalicos complejos.
60

La hidrogenación por medio de hidrogeno se lleva a cabo en presencia de un catalizador metalico adecuado. Como catalizadores pueden usarse, por ejemplo: oxido de platino, paladio sobre carbón, niquel Raney, oxido doble de cobre y cromo. Se trabaja de acuerdo con el catalizador empleado, ya a temperatura ambiente y
65

341698



Los compuestos de la fórmula genral I de acuerdo con el invento pueden servir como productos intermedios para la producción de productos farmaceuticos; no obstante, poseen de por sí también valiosas propiedades farmacologicas; poseen en parte acción espasmolitica y analgesica pero, sobre todo, poseen una buena actividad anti~~f~~logistica y antipiretica.

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar el invento pero sin limitarlo.

105 Ejemplo 1

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

A una solución de n-Butil-litio en 90 ml. de éter absoluto (preparada a partir de 1,4 g de litio y 9,3 g. de cloruro de n-butilo) se añden gota a gota a -45° con agitación de 15,8 g de 3-bromopiridina disueltos en 50 ml. de éter absoluto. Se continua la agitación durante 1 hora a -40° y luego se añade lentamente una solución de 7,95 g de 3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinoleína (p. eb. 12 mm Hg : 102°, obtenida por ciclación de N-formil-1-fenil-2-metil-2-propilamina (p. eb. 0,3 mm Hg : 115° p.f. 63°) por medio de ácido polifosforico) en 70 ml. de éter absoluto, Después de dejar que la mezcla repose durante la noche en el baño de enfriamiento, se calienta y hierve durante 2 horas y media a reflujo, se enfría en hielo y la mezcla se descompone en 200 ml. de agua helada.

La fase etérica se separa, se seca junto con el extracto etérico de la capa acuosa y se evapora. El residuo se fracciona la fracción de p. eb. 0,12 mm Hg : 134-160° se disuelve en 70 ml.



341698

125 de metanol y se hace reaccionar con una solución de 1,9 g de hidruro de boro y sodio en 50 ml. de agua. Después de acidificar, se evapora con vacío, a sequedad, se libera la base del residuo mediante solución de hidroxido sodico y se extrae con éter. Por destilación del extracto orgánico se aisla la fracción de p. eb. 0,025 mm Hg: 113-115°; después de recristalizar en ligroina se obtienen 1,6 g de la mencionada tetrahidroisoquinoleína de p. de f. 96-98°.

130

Ejemplo 2

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

135

A aproximadamente 30° se hacen reaccionar 9 g de virutas de magnesio con 42,3 g de bromuro de etileno y 23,5 g de 3-bromo-piridina en 300 ml. de éter absoluto. Después de haber hervido durante dos horas más, se le añade gota a gota a la mezcla de reacción a 20° una solución de 8 g de 3,3-dimetil-3,4-dihidro-isoquinoleína (p. eb. 12 mm Hg : 102°) en 100 ml. de éter absoluto y se hierve a continuación durante dos horas a reflujo. Se deja que la mezcla se enfríe, luego se descompone a 0° mediante 250 ml. de ácido clorhídrico 5N y la fase orgánica separada se extrae con ácido clorhídrico 2N. Las soluciones acuosas se alcalinizan mediante amoniaco y se extrae con éter. Se destila el residuo del extracto orgánico con alto vacío. Las fracciones de punto de ebullición 96-130° (0,07 mm Hg) se recogen en 75 ml. de etanol y se hacen reaccionar con una solución de 2,0 g de hidruro de sodio y boro en 150 ml. de etanol. Después de acidificar, se concentra y el residuo seco se trata con solución de hidroxido sodico; la base libre se trata con solución de hidroxido sodico; la base libre se extrae con éter y, después de evaporar el éter, se destila con alto

140

145

150

341698



155 vacío (p. eb. 0,07 mm Hg : 123-126°). Por recristalización en ligroina se obtienen 1,3 g. de la mencionada tetrahidroisoquinoleína de p. de f. 98°.

Ejemplo 3

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

160 Una solución de n-butil-litio (preparada a partir de 1,05 g. de litio y 7,0 g de cloruro de n-butilo en 50 ml. de éter absoluto) se agita a -40° con exclusión de la humedad y se trata lentamente con 12 g de 3-bromo-piridina recién destilada en 50 ml. de éter absoluto. La mezcla se agita durante dos horas a -45° y luego
165 se añade gota a gota una solución de 7,95 g. de 3,3-dimetil-3,4-dihidro-isoquinoleína en 100 ml. de éter absoluto en el periodo de una hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a -40°, se enfria a -70° a -80° durante la noche y se mantiene durante otras 3 horas a unos -15°. Con precaución, se descompone en 200 ml. de agua helada, las capas se
170 separan y la parte acuosa se extrae con éter varias veces. Las fases etéricas se secan, se evaporan y el residuo se destila. Las fracciones de p. eb. 0,07 mm Hg: 110-140° (4,1 g) se disuelven en 80 ml. de ácido sulfurico 2N y se hacen reaccionar a 15-20°
175 con agitación en proporciones con 10 g de polvo de cinc. La agitación se continua durante 7 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla se separa por filtración de la suspensión de cinc, se alcaliniza mediante amoniaco y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se secan y se evaporan con vacío.
180 El residuo restante se disuelve en un poco de benceno y se



341698

185 cromatografía por una columna con 100 g. de gel de sílice (Merok)
las fracciones se eluyen con acetato de etilo y acetona y se re-
cristaliza en éter de petróleo. Se obtienen de este modo 1,35 g.
de la mencionada tetrahydroisoquinoleína de p. de f. 97-98°.

190 Ejemplo 4

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

195 A una solución de n-butil-litio (preparada a partir de 2,8 g de
litio y 18,6 g de cloruro de n-butilo en 150 ml. de éter absoluto)
se le añade gota a gota una solución de 31,6 g de 4-bromopiridina
en 250 ml. de éter absoluto mientras se agita y se mantiene a una
temperatura de -40°. Después de una hora, la mezcla se enfría a
75°, y se añaden lentamente 15,9 g de 3,3-dimetil-3,4-dihidro-iso-
quinoleína en 150 ml. de éter absoluto. La mezcla se deja deshelar d
200 durante la noche, luego se calienta a reflujo durante 5 horas y se
descompone mediante agua-helada a 0°-5°. La fase acuosa se extrae
con éter varias veces, las fases etéricas unidas se secan y se
evaporan. El residuo se fracciona con alto vacío, la fracción
de 110-145° (0,02 Torr) se disuelve en 100 ml. de metanol y se
205 hidrogena por adición de 5 g. de níquel Raney en un autoclave agi-
tador a 70° y 100 atmósferas. Después de otra destilación con vacío,
el producto de p. eb. 0,01 mm Hg : 125-127° se recristaliza en éter
de petróleo para dar 4,2 g de 3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoleína de p. de f. 96-97°. Su maleato ácido tie-
210 ne un p. de f. 182° (desc.)

Ejemplo 5

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

215 A una solución de 3-piridil-litio, preparada como se ha des-

341698



crito en el ejemplo 1 a partir de 1,4 g de litio, 9,3 g de cloruro de n-butilo y 15,8 g de 3-bromo-piridina en 150 ml de éter absoluto, se añaden gota a gota a una temperatura de -40º 8,7 g de 3-etil-3-metil-3,4-dihidro-isoquinoleína (p.eb. 13 mm Hg :
220 119-120º), disueltos en 80 ml. de éter absoluto. Se deja reposar la mezcla durante la noche en el baño de enfriamiento que se vá deshelando lentamente, luego se calienta a reflujo durante dos horas. La mezcla se descompone con agua helada a unos 0º. La fase acuosa se extrae con éter varias veces, las fases etéricas
225 combinadas se secan y se evaporan. El residuo se destila con vacío, la fracción que hierve por encima de 124º (0,045 Torr se disuelve en 150 ml. de etanol absoluto. A esta solución se le añaden lentamente 6,0 g de hidruro de litio y boro a una temperatura de unos 0º. Después de haber agitado durante 4 horas
230 a entre 0-5º, la mezcla se deja reposar durante una noche a la temperatura ambiente. Se añaden 60 ml. de ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos. Se concentra el volumen a 1/4, la mezcla así concentrada se alcaliniza y se extrae con cloruro de metileno varias veces. Los extractos unidos
235 se secan y se evaporan con vacío, el liquido remanente se destila con alto vacío. Se obtienen 2,6 g del mencionado compuesto en forma de aceite incoloro de p.eb. 150-153º (0,07 Torr).

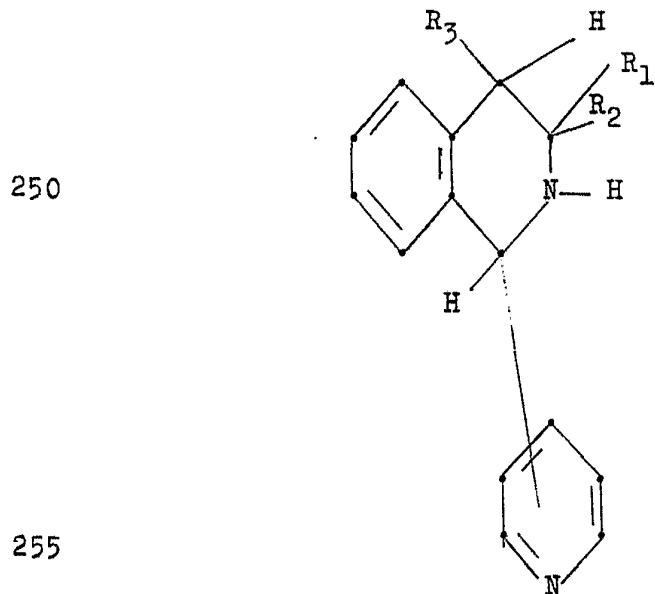
Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el dia 16 de Junio de 1.966 con el número T 31 377 IVb/12p, se
240 acoge a los beneficios del articulo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del articulo 4º del Convenio de la Unión.



341698

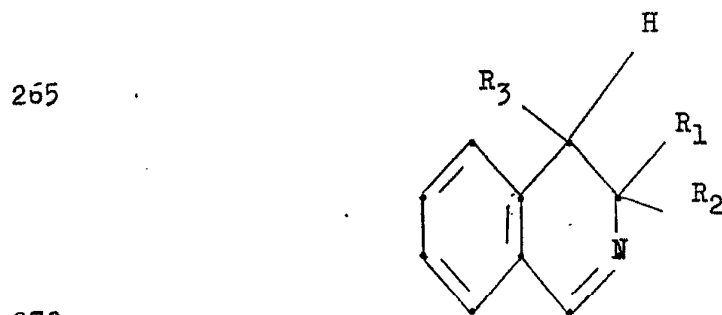
REIVINDICACIONES

245 1ª).- Procedimiento para la obtención de nuevas tetrahydro-
1-piridil-isoquinoleínas de la fórmula general



I

en la cual el resto de piridina está unido en la posición 3 ó 4
al anillo de isoquinoleína y en que los grupos R₁ y R₂ que pueden
ser iguales o diferentes, representan grupos alcohilo inferiores
260 con 1 a 5 átomos de carbono, y R₃ representa un átomo de hidrogeno
o un grupo alcohilo inferior así como de sus sales de adición
con ácidos inorgánicos u orgánicos, fisiologicamente tolerables
por reacción de una 3,4-dihidroisoquinoleína de la fórmula general

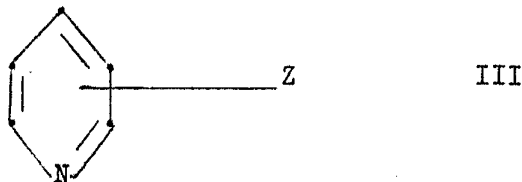


II



341698

en que los grupos R_1 , R_2 , y R_3 tienen los significados antes indicados, con un compuesto organo-metalico de fórmula general



275

280

285

en que Z, que se halla en posiciones 3 ó 4, representa el átomo de litio o el grupo MgHal (Hal = átomo de halogeno) y separar la tetrahydro-1-piridil-isoquinoleína del producto de la reacción así originado, consistente en dihidro- y tetrahydro-1-piridil-isoquinoleínas por métodos físicos u opcionalmente hidrogenar la mezcla hasta obtener un compuesto de tetrahydro-1-piridil-isoquinoleína homogéneo y/o convertir el compuesto así obtenido, si se desea, en una sal fisiológicamente tolerable mediante un ácido inorgánico u orgánico, según métodos habituales.

2).- Procedimiento según la reivindicación 1ª, llevada a cabo la reacción en un disolvente inerte a temperaturas entre -80 y +50, preferiblemente bajo una atmósfera inerte.

290

3).- Procedimiento según la reivindicación 1ª, llevada a cabo la hidrogenación subsiguiente de la mezcla por medio de hidrógeno nascente o catalíticamente activado o por medio de hidruros metálicos complejos.

4).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVAS 1,2,3,4-

341698



TETRAHIDRO-1-PIRIDIL-ISOQUINOLEINAS"

295

Esta Memoria consta de 12 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 12 Junio de 1.967