



342390

A 61 K 00/00

PATENTE DE INVENCION

a favor de:

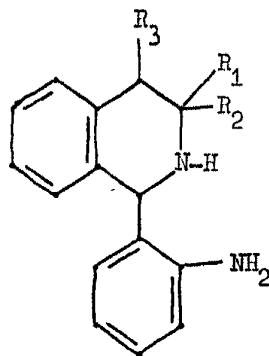
DR. KARL THOMAE G.m.b.H. de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS 1-(2-AMINOFENIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLEINAS".

Memoria descriptiva

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevas 1-(2-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas de fórmula general

5



10

I

342390

25



así como de sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos.

En la fórmula anterior

15 R_1 representa un grupo alcohol inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,

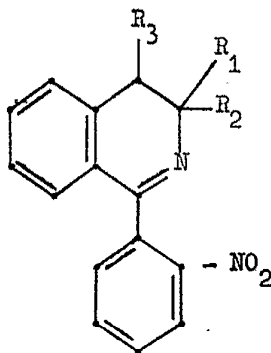
R_2 representa un grupo alcohol inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo bencilo, o junto con R_1 y el átomos de carbono adyacente, un anillo cicloalifático, y

20 R_3 representa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo.

Los nuevos compuestos pueden obtenerse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reducción de una 1-(2-nitrofenil)-3,4-dihidroisoquinoleína de fórmula general

25



30

II

35

en la cual los símbolos R_1 a R_3 tienen los significados antes indicados, por medio de hidrógeno catalíticamente activado, por medio de hidrógeno nascente o por medio de hidruros metálicos complejos.

40

Por ejemplo para la hidrogenación catalítica puede hacerse uso, en calidad de catalizadores, de óxido de platino, paladio sobre carbón, níquel Raney o el óxido de cobre-cromo. Entonces, la reacción se lleva a cabo, de acuerdo con el catalizador usado, a presión normal o ligeramente elevada y cuando se usa níquel Raney y óxido de cobre-cromo, a presiones mayores de 50-120 atmósferas y a temperaturas elevadas de aproximadamente 80-140°.

45

La reducción por medio de hidrógeno nascente puede llevarse a cabo con los agentes reductores usuales, por ejemplo con sodio en etanol, propanol normal o butanol normal, con amalgama de sodio en etanol acuoso,

342390



50

con cinc y ácido sulfúrico o ácido acético, o con estaño y ácido clorhídrico. La reducción se lleva a cabo a temperatura ambiente o a temperatura legeramente elevada, por ejemplo a temperaturas entre 40 y 80° o al punto de ebullición del disolvente usado.

55

Para la reducción por medio de hidruros metálicos complejos, pueden emplearse especialmente hidruro de aluminio y litio, hidruro de boro y litio o hidruro de boro y sodio, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como éter, tetrahidrofurano, metano o etanol.

60

A este respecto, de acuerdo con el agente reductor elegido, la reducción del grupo nitro y del doble enlace pueden llevarse a cabo en una sola etapa; o el doble enlace y el grupo nitro pueden reducirse sucesivamente en dos etapas de reacción. La reducción del grupo nitro y del doble enlace en un solo proceso de trabajo puede llevarse a cabo por medio de hidrógeno activado catalíticamente, por ejemplo en presencia de óxido de platino, paladio o níquel Raney y con hidrógeno naciente. Sin embargo, si se emplea hidruro de boro y sodio como agente reductor, es hidrogenado primero el doble enlace y luego es reducido el grupo nitro según métodos usuales, por ejemplo por medio de hidrógeno activado catalíticamente, en presencia de óxido de platino, de paladio o de níquel Raney en calidad de catalizador, o con hidrógeno naciente por tratamiento con hierro, cinc o estaño en presencia de un ácido, o también según otros métodos de reducción tradicionales, por ejemplo calentado con ditionito de sódico o con níquel Raney e hidrato de hidrazina o con sulfuro sódico.

65

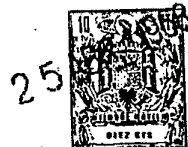
70

75

Los compuestos de la fórmula I pueden convertirse, si se desea, con un ácido inorgánico u orgánico en sus sales fisiológicamente tolerables, de acuerdo con métodos usuales. Como ácidos pueden emplearse, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maléico o ácido fumárico.

80

Las nuevas 1-(2-nitrofenil)-3,4-dihidroisoquinoleínas de fórmula II, empleadas como materiales de partida, son accesibles por reacción de ciclación de un 2-nitrobenzonitrilo con el carbinol correspondiente de manera análoga a la reacción para la obtención de 1-(2-aminofenil)-3,4-dihidroisoquinoleínas descritas en la patente española nº 324.465.



342390

Los ejemplos A y B describe la preparación de nuevos materiales de partida que todavía no se conocen en la bibliografía.

85

Los nuevos compuestos y sus sales poseen valiosas propiedades farmacológicas y, en especial, muestran actividad antiflogística y anti-pirética. Pero también pueden servir como productos intermedios para síntesis ulteriores.

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

90

Preparación de nuevos materiales de partida.

Ejemplo A

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(2-nitrofenil)-isoquinoleína

95

7,4g. de 2-nitrobenzocitrilo y 7,5 g. de 1-fenil-2-metil-2-propanol en 15 ml. de o-diclorobenceno se trata gota a gota con agitación y enfriamiento con hielo-cloruro sódico con 20 ml de ácido sulfúrico concentrado a -10°. Cuando la adición está terminada, se deja que la temperatura suba lentamente a 30° y luego se lleva a unos 40° durante 15 minutos. La mezcla se sigue tratando como se indicará en el ejemplo 1. Se obtienen 9,5 g. del compuesto en forma de aceite viscoso cuyo bromhidrato, de color amarillo claro, funde a 248-249° con descomposición después de recristalización en isopropanol.

100

Ejemplo B

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

105

19 g. de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(2-nitrofenil)-isoquinoleína se disuelven en 150 ml. de metanol y se tratan en porciones con agitación con 7,5 g. de hidruro de boro y sodio, se calientan a 40° durante tres horas y se sigue tratando del mismo modo que se indicará en el ejemplo 1. Se obtiene un aceite de color pardo rojizo que, cuando es empastado con éter de petróleo, solidifica en forma cristalina y, cuando se recristaliza en éter de petróleo, funde a 76-78°. El rendimiento asciende a 18 g. El clorhidrato, después de recristalización en acetona funde a 224° con descomposición.

110

Ejemplo 1

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

115

12 g. de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(2-nitrofenil)-isoquinoleína se disuelven en 300 ml. de metanol y se hidrogenan con adición de 1,2 g.



342390

de óxido de platino en un autoclave de Parr a temperatura ambiente y 3-4 atmósferas de presión de hidrógeno. Después de que ha terminado la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración, se destila el disolvente y el residuo viscoso se hierve con éter de petróleo. Al enfriar, cristaliza de la solución en éter de petróleo una sustancia débilmente amarillenta que se recrystaliza en éter de petróleo. Se obtienen 8 g. de cristales de P. de f. 112-114°.

Ejemplo 2

125 1-(2-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

15 g. de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(2-nitrofenil)-isoquinoleína se disuelven en 100 ml. de metanol y, después de añadir 5 g. de níquel Raney, se hidrogenan a 70° bajo una presión de hidrógeno de 70 atmósferas hasta que termina la absorción de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración, la solución se evapora con vacío y el residuo casi incoloro se cristaliza en éter de petróleo. Se obtienen 10 g. de cristales de p. de f. 112-114°.

Ejemplo 3

135 1-(2-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

La solución de 10 g. de 1-(2-nitrofenil)-3,4-dihidro-3,3 dimetilisoquinoleína en 800 ml. de ácido sulfúrico del 25% se calienta a 90° y se trata a esta temperatura con 80 g. de polvo de cinc en porciones en el plazo de hora y media. Después de enfriar, se filtra y el filtrado se alcaliniza mediante amoníaco. El aceite separado se disuelve en benceno. A continuación se sigue agitando.

Después de secar sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente y el residuo recrystaliza en éter de petróleo. Rendimiento: 7 g. de cristales de p. de f. 112-114°.

Ejemplo 4

145 1-(2-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

19 g. de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(2-nitrofenil)-isoquinoleína se disuelven en una mezcla de 80 ml. de agua, 160 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 160 ml. de etanol, se añaden 52 g. de granalla de estaño y 2 gotas de solución de sulfato de cobre al 5%, la mezcla es hervida durante cuatro horas a reflujo, se añaden una vez mas la mitad de las cantidades indicadas de agua, ácido clorhídrico, etanol y solución de

342390



sulfato de cobre y la mezcla se hierve una vez mas durante cuatro horas a reflujo.

155 Después de enfriar se filtra, el filtrado se trata con solución de hidróxido sódico del 40% hasta que se halla disuelto el precipitado de hidróxido que se origina así, y se extrae luego cuatro veces con porciones de 200 ml. de cloruro de etileno. El residuo que queda después de la evaporación de los extractos se recristaliza en éter de petróleo. Se obtienen 12 g. de cristales de p. de f. 112-114°.

160 Ejemplo 5

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

165 10 g. de 3,3-dimetil-1-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína se disuelven en 200 ml. de metanol y se hidrogena después de añadir 1 g. de óxido de platino, a una presión de hidrogeno de 3-4 atmósferas y temperatura ambiente. Después de que ha sido absorbida la cantidad calculada de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se destila el disolvente. El residuo es un aceite viscoso de color pardo rojizo que se hierve con éter de petróleo. De la solución en éter de petróleo filtrada cristaliza un precipitado amarillento al enfriar, que se filtra y se recristaliza en éter de petróleo. Se obtienen 4 g. de cristales de p. de f. 112-114°.

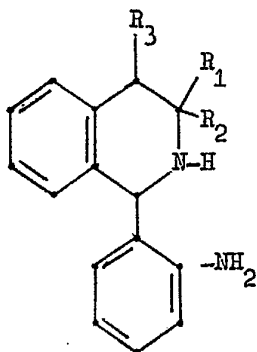
170 Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el día 29 de Junio de 1966 bajo el número T 31 483 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

175

REIVINDICACIONES

1) Procedimiento para la obtención de nuevas 1-(2-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas de fórmula general

180

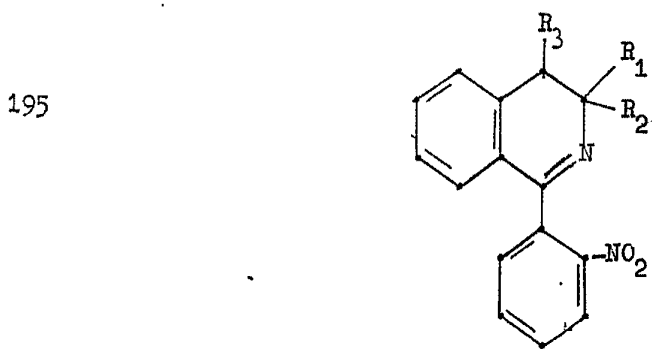


I,

185



150 donde R_1 representa un grupo alcohol inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R_2 representa un grupo alcohol inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo bencilo, o junto con R_1 y el átomo de carbono adyacente, un anillo cicloalifático y R_3 representa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, así como de sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado por reducirse una 1-(2-nitrofenil)-3,4-dihidroisoquinoleína de fórmula general



II,

200 en la cual R_1 a R_3 tienen los significados antes indicados, en un solo proceso de trabajo o escalonadamente, por medio de hidrógeno activado o alíticamente, por medio de hidrógeno nascente o por medio de hidruros metálicos complejos, según métodos usuales, y convertir los compuestos así obtenidos, si se desea, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente tolerables, según métodos usuales.

205 2). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS 1-(2-AMINOFENIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLEINAS".

Esta Memoria consta de siete páginas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 27 de Junio de 1967