

345280



345280

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

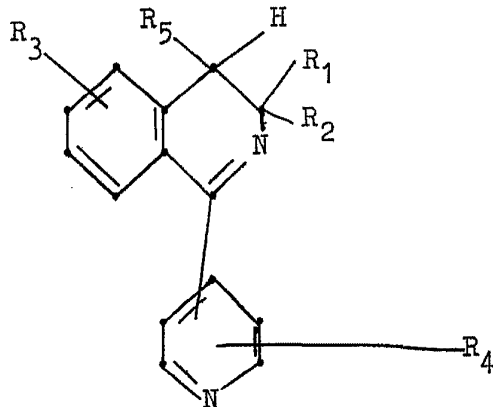
a favor de:

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 PIRIDIL-DIHIDROISOQUINOLEINAS"

Memoria Descriptiva

En la patente española nº 324.465 se han descrito procedimientos para la obtención de nuevas piridil-dihidroisoquinoleínas de la fórmula general

5



(I);

10

345280



donde el grupo de la piridina está enlazado en su posición 3 ó 4 con el anillo de la isoquinoleína en posición 1.

15

En dicha fórmula, los restos R₁ a R₅ tienen los significados siguientes:

R₁ representa un grupo alquilo inferior con hasta 5 átomos de C, un grupo bencilo eventualmente sustituido por un grupo metilo o un átomo de halógeno,

20

R₂ representa un grupo alquilo inferior con hasta 5 átomos de C,

R₁ y R₂ pueden también representar, juntamente con el átomo de C, contiguo un anillo de cicloalcano con 5 ó 6 átomos de C,

25

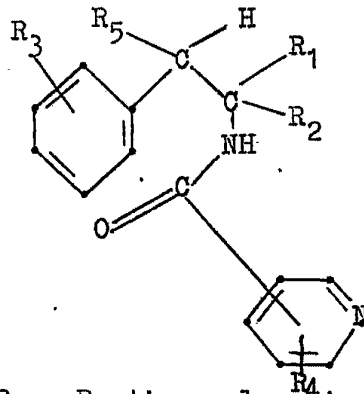
R₃ representa un átomo de hidrógeno un grupo alquilo inferior o un átomo de halógeno,

R₄ y R₅ representan átomos de hidrógeno y/o grupos alquilo inferiores.

30

Entre otros métodos, los compuestos de la fórmula I son obtenidos por ciclación con separación de agua de amidas de ácido piridincarboxílico de la fórmula general

35



(II);

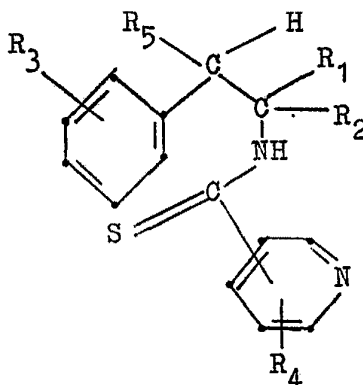
40

donde los simbolos R₁ a R₅ tienen los significados indicados anteriormente.

45

Se ha descubierto ahora que los compuestos de la fórmula general I pueden también obtenerse con buen rendimiento ciclando tioamidas de ácido piridincarboxílico de la fórmula general

50



(III);

55



345280

donde los simbolos R_1 a R_5 tienen los significados indicados anteriormente.

60

Las tioamidas de ácido piridincarboxílico de la fórmula III, todavía no conocidas, son accesibles por procedimientos conocidos (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Tomo IX página 764 y siguientes (1955), por ejemplo, por reacción de la correspondiente amida de ácido piridincarboxílico con pentasulfuro de fósforo en piridina. Para ello, se calienta ventajosamente la mezcla de reacción hasta aproximadamente 130 - 150° C. en autoclave con agitación durante 4 horas.

65

Las tioamidas de ácido piridincarboxílico de la fórmula general III pueden ser cicladas en distintas condiciones en las piridil-dihidroisoquinoleínas de la fórmula general I.

70

Así, las tioamidas de ácido piridincarboxílico son cicladas en las condiciones de la reacción de Bischler y Napieralski con los agentes de ciclación corrientes para ello.

75

Como agentes de ciclación pueden considerarse, por ejemplo: el pentóxido de fósforo, el oxiclорuro de fósforo o el cloruro de cinc. Han resultado particularmente adecuadas las mezclas de oxiclорuro de fósforo y de pentóxido de fósforo, o de oxiclорuro de fósforo y cloruro de cinc. Además, la reacción de ciclación puede ser ejecutada ventajosamente usando pentacloruro de fósforo juntamente con cloruro de aluminio como agente de ciclación.

80

Las reacciones son ejecutadas ventajosamente en presencia de disolventes inertes anhidros como el o-diclorobenceno, tetralina, xileno o tolueno a elevadas temperaturas comprendidas entre 50° y 250° C.

85

La ciclación es obtenida también calentando una tioamida de ácido piridincarboxílico de la fórmula general II con una sal de mercurio, por ejemplo cloruro de mercurio-II en un disolvente inerte, como acetonitrilo o propionitrilo y similares. El procedimiento es ejecutado preferiblemente a temperaturas elevadas (80 - 180° C.) eventualmente en autoclave.

90

Los compuestos de la fórmula I poseen valiosas propiedades farmacológicas, y especialmente buenas propiedades antiflogísticas y antipiréticas, además de analgésicas, espasmolíticas,



345280

y sedantes.

Ejemplo 1

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleínas

95 A 2,7 g de tioamida de ácido N-[(1,1-dimetil-2-fenil)-
etil]-piridin-4-carboxílico, de punto de fusión 147 - 148° C, en 20
ml de O-diclorobenceno, se añadieron 2,6 g de pentacloruro de fósfo
ro. Se calentó la mezcla a 50° C, y luego se añadieron 2,6 g de clo
100 ruro de aluminio anhidro, agitando, calentándose la mezcla 2 horas
a 100 - 110° C, agitando. Luego se vertió la mezcla de reacción en
una mezcla de hielo y agua que se extrajo por agitación con éter,
desechándose luego la solución etérea. Se alcalinizó la solución
acuosa mediante adición de solución de hidróxido sódico y se disol-
105 vió en cloroformo el producto de la reacción. Después de la evapora
ción del disolvente, quedaron 1,7 g de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-
(4-piridil)-isoquinoleína que, recristalizados en acetona, fundían
a 172° C. El diclorhidrato fundía a 258° C.

Ejemplo 2

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

110 A 2,7 g de tioamida de ácido N-[(1,1-dimetil-2-fenil)-
etil]-piridin-4-carboxílico en 50 ml de xileno anhidro se añadieron
9,6 g de pentóxido de fósforo y 9,6 g de oxiclорuro de fósforo,
calentándose la mezcla durante 5 horas con agitación en un baño de
115 aceite de 150 - 160° C. Previo enfriamiento, se vertió la mezcla de
agua helada, se separó la capa orgánica y se lavó con éter la solu-
ción acuosa. Mediante adición de solución de hidróxido sódico, se
liberó el producto de la reacción de la solución acuosa y se absor-
bió en cloroformo. Se separó por destilación el disolvente, quedan-
do 1,2 g de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína,
120 que recristalizada en acetona fundió a 171 - 172° C.

Ejemplo 3

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

125 Se calentó con agitación a reflujo durante 4 horas una
mezcla de 2,7 g de tioamida de ácido N-[(1,1-dimetil-2-fenil)-etil]-
piridin-4-carboxílico, 10 g de oxiclорuro de fósforo, 10 g de clo-



345280

130 ruro de cinc anhidro y 15 ml de o-diclorobenceno, se vertió en agua agitando y, previo enfriamiento, se extrajo por agitación con éter. Se desechó la solución etérea. Añadiendo solución de hidróxido sódico hasta una fuerte reacción alcalina, se separó la base de la solución acuosa y se disolvió en cloroformo. Previa separación por destilación del disolvente, quedó 1 g de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína bruta, que fundian a 171-172° C. previa recristalización en benceno.

Ejemplo 4

135 3,4-dihidro-3-etil-3-metil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

Se ejecutó el procedimiento como se describe en el ejemplo 1, pero se usaron 2,8 g de tioamida de ácido N-(1-etil-1-metil-2-fenil)-etil-piridin-4-carboxílico, de p.f. 137° C. Se obtuvieron 2 g de 3,4-dihidro-3-etil-3-metil-1-(4-piridil)-isoquinoleína, de p.f. 94-95° (en éter de petróleo).

140 Ejemplo 5

3,4-dihidro-3,3-dietil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

145 Se usaron 2,9 g de tioamida de ácido N-(1,1-dietil-2-fenil)-etil-piridin-4-carboxílico, ejecutado el procedimiento como se describe en el ejemplo 1. Se obtuvo 1 g de 3,4-dihidro-3,3-dietil-1-(4-piridil)-isoquinoleína de p.f. 58-60° C. El diclorhidrato funde a 221-222° C.

Ejemplo 6

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(3-piridil)-isoquinoleína

150 Se usaron 2,7 g de tioamida de ácido N-(1,1-dimetil-2-fenil)-etil-piridin-3-carboxílico, de p.f. 93-95° C, ejecutando el procedimiento como se describe en el ejemplo 1. Se obtuvieron 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(3-piridil)-isoquinoleína de p.f. 95-97° C (en benceno).

155 Ejemplo 7

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

160 Se calentaron a 130-140° C, en autoclave, durante 4 horas, 5,4-g de tioamida de ácido N-(1,1-dimetil-2-fenil)-etil-piridin-4-carboxílico y 21,6 g de cloruro de mercurio-II en 70 ml de acetonitrilo. Previa enfriamiento, se filtró la mezcla y se acidificó el filtrado con 10 ml de ácido clorhídrico concentrado



345280

165

Luego se introdujo sulfuro de hidrógeno hasta saturación, se vertió la mezcla en 500 ml de agua y se alcalinizó con una solución de hidróxido sódico del 20% en peso, produciéndose una densa precipitación. Se añadieron 200 ml de cloroformo y se filtró la mezcla. Luego se separó la solución de cloroformo de la fase acuosa y se evaporó el disolvente orgánico, obteniendo 2,5 g del producto bruto, que se trató con una pequeña porción de éter a fin de purificarlo. Entonces se disolvió el derivado de dihidroisoquinoleína. Se recrystalizó en acetona el residuo que quedó después de la evaporación del disolvente, obteniéndose 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína, de punto de fusión 170 - 172°.

170

Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 22 de Septiembre de 1966 con el número T 32 112 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.

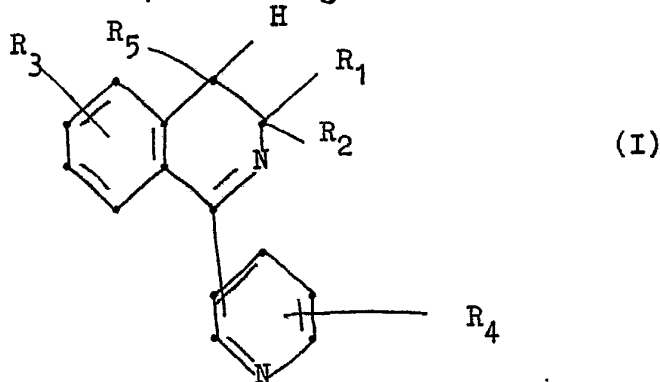
175

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

=====

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

180



185

en la que el grupo de la piridina está enlazado en su posición 3 ó 4 con el anillo de la isoquinoleína en posición 1 y R₁ representa un grupo alquilo inferior con hasta 5 átomos de carbono, un grupo bencilo, que puede eventualmente estar sustituido

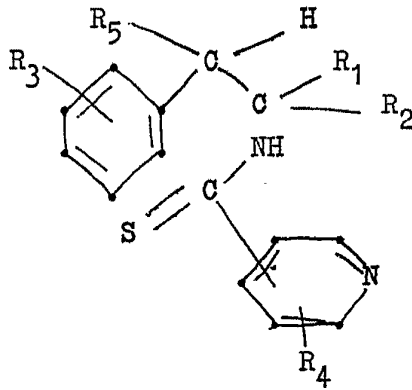
190



345280

195 por un grupo metilo o un átomo de halógeno,
 R₂ representa un grupo alquilo inferior, con hasta 5 átomos de carbono, o
 R₁ y R₂ representan juntos con el átomo adyacente de carbono, un anillo de cicloalcano con 5-6 átomos de carbono,
 R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, y
 200 R₄ y R₅, que pueden ser iguales o distintos, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo inferiores,
 caracterizado por comprender la ciclación de tioamidas de ácido piridincarboxílico de la fórmula genral

205



(III);

210

215 donde los simbolos R₁ a R₅ tienen los significados indicados anteriormente, con agentes de ciclación que separan sulfuro de hidrógeno, ventajosamente en presencia de disolventes anhidros inertes y convenientemente a temperaturas comprendidas entre 50 y 250°.

220 2).- Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por comprender el uso, como agentes de ciclación, de mezclas de oxiclорuro de fósforo y pentóxido de fosforo, o de oxiclорuro de fósforo y cloruro de cinc, o de pentacloruro de fósforo y cloruro de aluminio.

225 3).- Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por comprender el uso de cloruro de mercurio-II como agente de ciclación.

345280



4).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PIRIDIL-DIHIDROISOQUINOLEINAS"

Esta Memoria consta de 8 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 21 Septiembre de 1.967

P. S.
