

351418

P.- 37.690

T 33403IVd/12p
Case 5/358

Memoria descriptiva



9 MAR 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR.KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad / de nacionalidad alemana

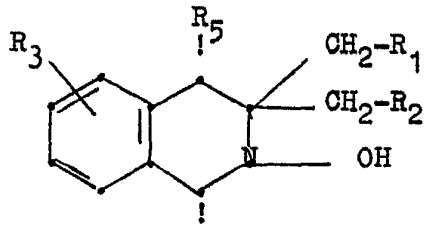
con domicilio en Biberach/Riss, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-HIDROXI-1
(PIRIDIL) TETRAHIDROISOQUINOLEINAS" (Clase Interna-
cional C07d A61k).



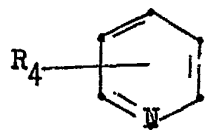
El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de 2-hidroxi-1-(piridil)-tetrahydroisoquinileínas de la fórmula general

5



I,

10



así como de sus sales por adición de ácido, fisiológicamente compatibles, con ácidos orgánicos o inorgánicos.

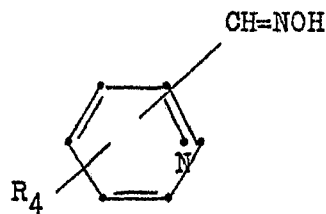
15

En esta fórmula, los radicales R_1 a R_5 tienen los significados siguientes: R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o distintos, significan un átomo de hidrógeno o radicales aldohilo con 1 a 3 átomos de carbono, R_3 , R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o distintos, son átomos de hidrógeno o grupos metilo.

20

Los compuestos de la fórmula general I, hasta ahora desconocidos, se obtienen cerrando ciclo en piridinaldoximas de fórmula general

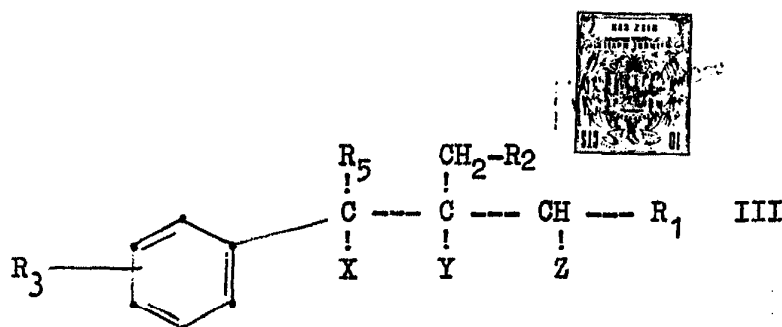
25



II,

en la que el radical R_4 tiene los significados antes indicados, con compuestos de la fórmula general

30



5 en presencia de ácidos fuertes o de ácidos de Lewis. En
 la fórmula general III, los radicales R₁, R₂, R₃ y R₅ tie-
 nen los significados arriba indicados; uno de ambos susti-
 tuyentes X o Y puede significar un grupo hidroxilo, un
 grupo hidroxilo esterificado, tal como por ejemplo el gru-
 10 po acetoxi, o un átomo de halógeno, significando en este
 caso el otro sustituyente y Z cada uno un átomo de hidró-
 geno; sin embargo, Y también puede significar junto con
 X o junto con Z un doble enlace, significando un átomo de
 hidrógeno el sustituyente que queda en cada caso.

15 En calidad de ácidos fuertes para la reacción de
 cierre de anillo se consideran, por ejemplo, ácido poli-
 fosfórico, preferiblemente, sin embargo, ácido sulfúri-
 co concentrado y ácido fosfórico al 100%. En calidad de
 ácidos de Lewis se consideran por ejemplo tetracloruro de
 20 estaño, cloruro férrico, cloruro de aluminio y cloruro de
 zinc. La reacción tiene lugar sin disolvente o en presen-
 cia de disolventes inertes, tales como hidrocarburos aro-
 máticos sustituidos o no sustituidos por ejemplo benceno,
 orto-diclorobenceno, nitrobenzono, o éteres tales como
 25 éteres dialcohólicos, y a temperaturas entre 0 y 150°C,
 preferiblemente entre 50 y 110°C.

30 La reacción de piridinaldoximas de la fórmula
 general II con compuestos de la fórmula general III, para
 formar compuestos de la fórmula general I, no era previ-
 sible, y por lo tanto es completamente sorprendente, ya

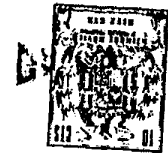


que, según es conocido, las aldoximas son desdobladas de nuevo por tratamiento con ácidos para formar los aldehidos correspondientes, o se transforman, después de separación de agua, en los correspondientes nitrilos. Por lo tanto, no podía esperarse que la reacción de piridinaldoximas de la fórmula general II, bajo las condiciones de reacción escogidas, en presencia de ácidos, condujese a compuestos de la fórmula general I, permaneciendo presente en el producto final el grupo hidroxilo de la aldoxima.

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser transformados en caso deseado, según métodos usuales, con ácidos orgánicos o inorgánicos, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. En calidad de tales ácidos, se consideran, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido adípico, ácido maleico, y ácido fumárico.

Los compuestos de las fórmulas II y III, utilizados en calidad de materiales de partida, pueden ser preparados según métodos conocidos en la bibliografía. Por ejemplo, si se utilizan estirenos de la fórmula III, éstos, siempre que no sean conocidos a partir de la bibliografía, se obtienen por separación de agua a partir del correspondiente carbinol de la fórmula III de manera usual; así, por ejemplo, el beta, beta-dimetilestireno (punto de ebullición /12 mm de Hg = 69-70°C) se obtiene a partir de 2-metil-1-fenil-propanol- (2).

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser utilizados en calidad de productos intermedios para la preparación de medicamentos por ejemplo de dihidroisoqui-



noleínas y tetrahydroisoquinoleínas farmacológicamente va-
liosas, pero sin embargo poseen por sí mismas valiosas
propiedades farmacológicas, especialmente una buena acti-
vidad antiflogística y antipirética, y además producen
5 un aumento de la activación de los fermentos del hígado.

Los siguientes ejemplos deben explicar el inven-
to con más detalle:

Ejemplo 1.- 3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(4-piridil)-
1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleína. A una mezcla de 80 ml
10 de ácido sulfúrico concentrado y 80 ml de orto-dicloroben-
ceno se añaden, en porciones, bajo agitación y enfriamien-
to hasta 0-5°C, 24,4 g de 4-piridin-aldoxima. Acto seguido,
se añaden, a 20°C, 30 g de 2-bencil-2-propanol, subiendo
la temperatura de la reacción hasta aproximadamente 60°C.

15 La carga es agitada durante 2 horas a 50°C, es
vertida sobre hielo y es agitada con éter. El éter es
desechado y la porción acuosa ácida es mezclada con lejía
de sosa, con enfriamiento, hasta dar reacción alcalina.
Se recoge el producto separado en cloroformo y se crista-
20 liza el residuo en cloroformo a partir de un poco de eta-
nol. De esta manera se obtienen 24 g de cristales incolo-
ros de punto de fusión 204°C. Clorhidrato: punto de fusión
151°C (con descomposición), maleato de hidrógeno, punto
de fusión 118°C (con descomposición).

25 De la misma manera, se obtienen: 3-etil-2-hidro-
xi-3-metil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleína
de punto de fusión 200°C cuando se utiliza 2-bencil-2-bu-
tanol, y 3,3-diethyl-2-hidroxi-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetra-
hydroisoquinoleína de punto de fusión 194-195°C cuando se
30 utiliza 3-bencil-3-pentanol.



Ejemplo 2: 3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(6-metil-2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinileína. 20,4 g de 6-metil-2-piridinaldoxima son añadidos en porciones, bajo agitación y enfriamiento hasta 0-5°C, a una mezcla de 60 ml de ácido sulfúrico concentrado y 150 ml de orto-diclorobenceno. Subsiguientemente, se añaden 30 g de 2-bencil-2-propanol y se calienta durante 5 horas hasta 50°C. El tratamiento se realiza tal como se describe en el Ejemplo 1. De esta manera, se obtienen 30 g de cristales incoloros de punto de fusión 142°C, después de recrystalizar a partir de etanol.

De la misma manera se obtienen: 3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinileína de punto de fusión 153°C a partir de 2-piridinaldoxima y 2-bencil-2-propanol. 3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(3-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína de punto de fusión 187°C a partir de 3-piridinaldoxima y 2-bencil-2-propanol. 2-hidroxi-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidro-3,3,7-trimetilisoquinileína de punto de fusión 216°C a partir de 4-piridinaldoxima y 2-(4-metil-bencil)-2-propanol. 2-hidroxi-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidro-3,3,4-trimetilisoquinoleína de punto de fusión 211°C a partir de 4-piridinaldoxima y 3-metil-2-fenil-2-butanol. 3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinileína de punto de fusión 203-205°C a partir de 4-piridinaldoxima y 2-metil-alilbenceno.

Ejemplo 3: 3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína. 12,2 g de 4-piridinaldoxima son suspendidos en 20 ml de éter y, bajo agitación y enfriamiento hasta 0-5°C, se mezclan por goteo (gota a gota) con 40 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después, se añad



den, a la temperatura ambiente, 13,2 g de beta,beta-dime-
til-estireno, se calienta durante 1 hora hasta 70°C y se
trata tal como se describe en el Ejemplo 1. Se obtienen,
a partir de etanol, 6 g de cristales incoloros de punto
de fusión 203-205°C.

5

Ejemplo 4: 3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(4-piridil)-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína. A una mezcla de 40 ml
de ácido sulfúrico concentrado y 100 ml de orto-dicloroben-
ceno se añaden, bajo agitación y enfriamiento hasta 0-5°C,
en porciones, 12,2 g de 4-piridinaldoxima. Subsiguente-
mente se añaden 16,9 g de 2-cloro-2-bencil-propano y se ca-
lienta durante 5 horas hasta 50°C.

10

El tratamiento se realiza tal como se describe
en el Ejemplo 1, obteniéndose 6 g de cristales incoloros
de punto de fusión 203-205°C.

15

Ejemplo 5: 3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(4-piridil)-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína. A la suspensión de 18,3
g de 4-piridinaldoxima en 30 ml de orto-diclorobenceno se
añaden por goteo 39,2 g de tetracloruro de estaño. Subs-
iguientemente, se introduce durante 5 minutos cloruro de
hidrógeno. Después de añadir 22,5 g de 2-bencil-2-propanol,
sube la temperatura hasta 65°C. Después de nueva introduc-
ción de gas cloruro de hidrógeno se sigue calentando toda-
vía durante 5 horas hasta 110°C. Se deja enfriar, se vier-
te sobre 300 g de hielo y se extrae tres veces con 100 ml
de éter cada vez. Los extractos de éter son desechados.
Se alcaliniza con sosa la capa acuosa y se agita cuidado-
samente con cloroformo. Los extractos en cloroformo son se-
cados sobre sulfato de sodio. El disolvente es evaporado,
el aceite rojo-negro remanente es purificado por cromato-
grafía en columna con gel de sílice. Rendimiento: 2,0 g de

20

25

30



punto de fusión 203°C (a partir de éster etílico del ácido acético).

Ejemplo 6: 3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína. En una mezcla de 147 g de ácido fosfórico al 100% y 50 ml de benceno, se introducen, bajo agitación y enfriamiento, en porciones, 10 g de 4-piridinaldoxima; a la temperatura ambiente se añaden acto seguido, en una vez, 12,3 g de 2-bencil-2-propanol, se agita durante media hora a la temperatura ambiente y subsiguientemente se calienta durante una hora hasta 100°C. Después de enfriar, se mezcla con agua, se extrae con éter y se alcaliniza la porción acuosa, bajo enfriamiento, con amoníaco concentrado. De esta manera se obtiene un precipitado que es separado por filtración, lavado con agua y hervido una vez con agua. Después de secar, el producto obtenido es recristalizado a partir de éster de ácido acético y a partir de cloruro de etileno; se obtienen 2,0 g del compuesto antes formulado, de punto de fusión 203°C.

Ejemplo 7: 3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína. A una mezcla, calentada hasta 50°C, a base de 12,1 g de 4-piridinaldoxima y 26,1 g de tetracloruro de estaño, se añaden por goteo, bajo agitación, 37 g de 2-bencil-2-cloropropano. De esta manera la temperatura de la reacción sube hasta 82°C. Se agita durante otras 4 horas a 50°C y durante 1 hora a 100°C. La mezcla enfriada es vertida sobre hielo y extraída con éter; los extractos en éter son desechados. La fase acuosa es fuertemente alcalinizada con lejía de sosa y es agitada con cloruro de metileno. A partir del extracto orgánico se aísla, después de concentrar por evaporación, un producto



crudo de color oscuro; por múltiple recristalización a partir de cloruro de etileno se obtienen a partir de éste 1,2 g de un compuesto cristalino incoloro de punto de fusión 202-203°C, con la fórmula antes indicada.

5 Los compuestos preparados de acuerdo con los Ejemplos 1 a 7 pueden transformarse en los preparados farmacéuticamente usuales para la aplicación farmacéutica. Los siguientes ejemplos describen la preparación de tales formas de aplicación farmacéutica; la dosis individual para adultos es de 25 a 300 mg y para niños la mitad de esta dosis.

10 Seguidamente se dan algunos ejemplos de preparados farmacéuticos:

Ejemplo I: Tabletas

15 a) Composición: Una tableta contiene:

3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína	150,0 mg
Aerosil R	100,0 mg
Lactosa	240,0 mg
20 Fécula de patata	100,0 mg
Acido tartárico	5,0 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg

	600,0 mg

25 b) Procedimiento de preparación: Se mezcla la sustancia activa con Aerosil, lactosa y la mitad de la cantidad indicada de fécula de patata y se granula con una solución acuosa al 3,5% del ácido tartárico a través de un tamiz de anchura de mallas de 1,5 mm, se seca la masa húmeda a 45°C y se tamiza de nuevo a través del tamiz ante-

30



rior. El granulado es mezclado con el resto de la fécula de patata y con estearato de magnesio, y la mezcla es moldeada por compresión para formar tabletas. Pero de las tabletas: 600 mg. Molde macho. 13 mm, plano.

5

Ejemplo II: Ampollas

a) Una ampolla contiene:

	Clorhidrato de 3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(3-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína	50,0 mg
	Acido cítrico . H ₂ O	14,0 mg
10	Fosfato de sodio secundario . 2H ₂ O	6,0 mg
	Agua destilada	hasta 2,0 ml

b) Procedimiento de preparación: En agua destilada se disuelven sucesivamente las sustancias también así como la sustancia activa, y se completa hasta el volumen dado. La solución es filtrada de forma estéril y es llenada en ampollas pardas de 2 ml. Esterilización: durante 30 minutos a 100°C.

15

Ejemplo III: Grageas

a) Un núcleo de grageas contiene:

20	3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína	25,0 mg
	Aerosil ^R	15,0 mg
	Lactosa	63,0 mg
	Fécula de patata	15,0 mg
25	Acido tartárico	1,0 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg

		120,0 mg

30

b) Procedimiento de preparación de los núcleos



de las grageas:

5 Se mezcla la sustancia activa con Aerosil, lac-
tosa y la mitad de la cantidad indicada de fécula de pata-
ta y se granula con una solución acuosa al 3,5% del ácido
10 tartárico a través de un tamiz de anchura de mallas de 1,5
mm, se seca la masa húmeda a 45°C y se tamiza de nuevo a
través del anterior tamiz. El granulado es mezclado con
el resto de la fécula de patata y con el estearato de mag-
nesio, y la mezcla es moldeada por compresión para formar
15 núcleos de grageas. Peso del núcleo: 120 mg. Molde macho
7 mm, abovedado.

c) Preparación de la gragea acabada: Los núcleos
de gragea así preparados son revestidos de acuerdo con mé-
todos conocidos con una envolvente que consiste esencial-
15 mente en azúcar y talco. Las grageas acabadas son pulidas
con ayuda de cera de abejas. Peso de la gragea: 200 mg.

Ejemplo IV: Supositorios:

a) Un cono de supositorios contiene:

3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(2-piridil)	
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína	100,0 mg
Masa para supositorios (por ejemplo Witepsol W45)	1630,0 mg

	1730,0 mg

25 b) Procedimiento de preparación: La sustancia
activa finamente pulverizada es introducida, con ayuda de
un homogeneizador de inmersión, en la masa para suposito-
rios fundida y enfriada hasta 40°C. La masa es colada en
20 moldes ligeramente enfriados de forma previa. Peso del co-
no de supositorios: 1,73 g.



Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana el 10 de marzo de 1967, bajo el número T.33403 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

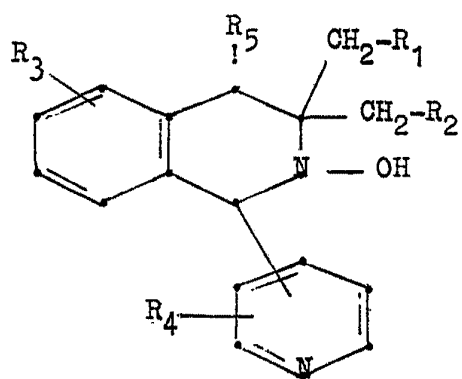
N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1.- Procedimiento para la preparación de 2-hidroxi-1-(piridil)-tetrahydroisoquinoleínas de la fórmula general

20



I,

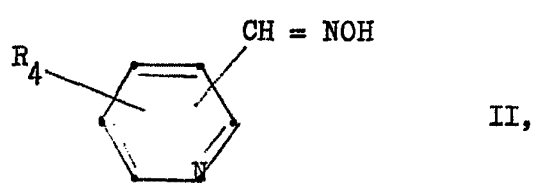
25

en que los radicales R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de hidrógeno o radicales alcohol con 1 a 3 átomos de carbono y R_3 , R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de hidrógeno o

30

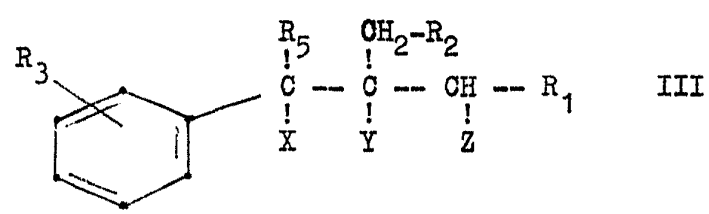


grupos metilo, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hacen reaccionar piridinaldoximas de la fórmula general



en la que el radical R_4 tiene los significados antes indicados, con compuestos de la fórmula general

10



15

en la que los radicales R_1 , R_2 , R_3 y R_5 tienen los significados antes indicados, uno de los dos sustituyentes X o Y representa un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo esterificado o un átomo de halógeno, significando entonces el otro sustituyente y Z en cada caso un átomo de hidrógeno, o Y, junto con X o junto con Z representan un doble enlace, significando un átomo de hidrógeno el sustituyente que queda en cada caso, en presencia de ácidos fuertes o de ácidos de Lewis, y los compuestos así obtenidos de la fórmula general I son transformados, en caso deseado, según métodos de por sí usuales, con ácidos orgánicos o inorgánicos, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

20

25

30

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se realiza en un disolvente inerte a temperaturas entre 0 y 150°C.



3.- Procedimiento para la preparación de 2-hidroxi-1-(piridil) tetrahidroisoquinoleínas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

5

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

9 MAR 1968

P.A.
[Handwritten signature]