

351413

P.-37.692

T 53402 IVa/12p-
Case 5/361

Memoria descriptiva



19 MAR 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

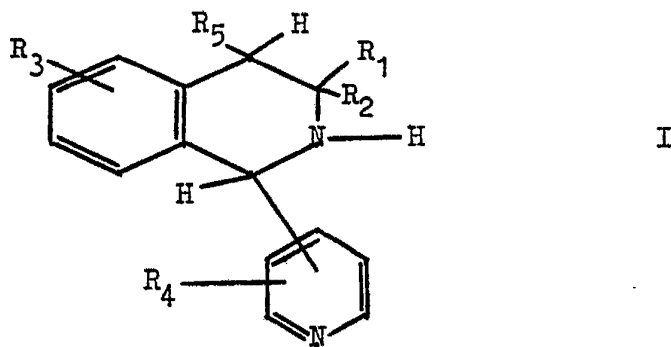
entidad / ~~nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Biberach/Riss, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(PIRIDIL)-
1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLEINAS"
(Clase internacional C07d A61k)

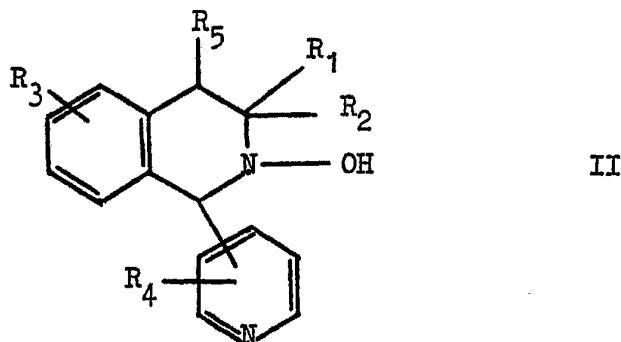


En la solicitud de Patente alemana T 31.376 IVd/
12 p, se describen procedimientos para la preparación de
nuevas piridil-tetrahidroisoquinoleinas de la fórmula gene-
ral:



5 en que los radicales R_1 a R_5 poseen, entre otros, los sig-
nificados indicados más abajo.

Se ha encontrado ahora que los compuestos de la
fórmula general I, en que los radicales R_1 y R_2 , que pueden
ser iguales o distintos, significan radicales alcohilo con
10 1 a 3 átomos de carbono, y los radicales R_3 , R_4 y R_5 , que
también pueden ser iguales o distintos, significan átomos
de hidrógeno o grupos metilo, pueden obtenerse también
tratando 2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinas de la
fórmula general:





en la que los radicales R_1 a R_5 tienen los significados antes expresados, con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, o con hidrógeno en estado nascente, o con hidruros metálicos complejos.

5 En calidad de catalizadores de hidrogenación se consideran los catalizadores metálicos usuales para ello, tales como, por ejemplo, níquel Raney u óxido de cromo y cobre. Para ello, se trabaja bajo presión elevada, por ejemplo a 50-200 atmósferas, preferiblemente a 100-150
10 atmósferas, en un disolvente inerte bajo las condiciones de la reacción, tal como un alcohol alifático inferior, por ejemplo, metanol o etanol y a temperaturas moderadamente elevadas.

La generación de hidrógeno nascente se verifica
15 según métodos usuales bajo la acción de ácidos sobre metales, por ejemplo, por medio de ácido clorhídrico y estaño.

La reducción con hidruros metálicos complejos se realiza de manera usual; para ello, se utilizan los dota-
20 dos disolventes para cada caso, tales como, por ejemplo, éter, tetrahidrofurano, alcoholes alifáticos inferiores, tales como metanol, etanol y similares.

En calidad de hidruros metálicos complejos, se consideran especialmente el hidruro de aluminio y litio o
25 el borhidruro de sodio.

La preparación de los materiales de partida de la fórmula general II se verifica según el procedimiento descrito en la solicitud de patente alemana número 33.403
IVa/12p.

30 Los compuestos obtenidos de acuerdo con el inven-



to pueden ser transformados, en caso deseado, , según métodos usuales con ácidos orgánicos o inorgánicos, en sus sales por adición de ácidos fisiológicamente compatibles. En calidad de dichos ácidos, se consideran por ejemplo, 5 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido adípico, ácido maléico y ácido fumárico.

Los compuestos de fórmula I sirven como productos intermedios para la preparación de valiosos medicamentos 10 pero poseen por si mismos valiosas propiedades farmacológicas, especialmente una buena actividad antiflogística y antipirética, y además poseen una acción activadora de los fermentos del hígado. Los compuestos de fórmula I pueden ser transformados en formas de aplicación farmacéutica 15 usuales, por ejemplo, en tabletas, grageas, supositorios o en soluciones para ampollas. La dosis individual para adultos es de 50 a 300 mg.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento con más detalle:

20

EJEMPLO I

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

12,7 g de 3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina en 100 ml de etanol son agitados durante 1,5 horas con 2 g de catalizador de óxido 25 de cobre y cromo a una temperatura de 130°C y bajo una presión de hidrógeno de 150 atmósferas.

Después se separa por filtración desde el catalizador y se recristaliza el residuo remanente después de separar el etanol por destilación, a partir de ligroina, ob- 30



teniendose 9 g de cristales incoloros de p. de f. = 98°C.

EJEMPLO 2

3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleina.

6,3 g de 3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(4-piridil)-
5 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleina son calentados a reflujo
durante 3 horas con 20 g de estaño granulado, 62,5 ml de á-
cido clorhídrico concentrado, 30 ml de agua, 62,5 ml de
etanol y una gota de solución de 5% de sulfato de cobre.
Se separa por filtración el estaño que no ha reaccionado,
10 se mezcla el filtrado con lejía de sosa, al 40%, hasta una
reacción fuertemente alcalina y se agira con cloroformo.
La solución en cloroformo es concentrada y el residuo oleo-
so remanente es tratado con un poco de éter de petróleo,
apareciendo la cristalización. Después de recrystalizar a
15 partir de éter de petróleo, se obtienen 4 g de cistales
incoloros de p. de f. = 98°C.

De manera correspondiente, a partir de 3,3-dime
til-2-hidroxi-1-(2-piridil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolei-
na, se obtiene la 3,3-dimetil-1-(2-piridil)-1,2,3,4-tetra-
20 hydroisoquinoleina, p. de f. 73°C; a partir de la 3-etil-
2-hidroxi-3-metil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquino-
leina se obtiene la 3-etil-3-metil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoleina, p. de f. = 86 a 87°C; a partir de
3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(3-piridil)1,2,3,4-tetrahydroisoqui-
25 noleina, se obtiene la 3,3-dimetil-1-(3-piridil)-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoleina, p. de f. = 98 a 99 °C; a partir
de 3,3-dietil-2-hidroxi-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahydroiso-
quinoleina se obtiene la 3,3-dietil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoleina, p. de f. = 88 a 90°C; así como a



1958

partir de 2-hidroxi-1-(4-piridil)-3,3,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina se obtiene la 1-(4-piridil)-3,3,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p. de f. 106 a 108°C y a partir de 3-etil-2-hidroxi-3-metil-1-(2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina se obtiene la 3-etil-3-metil-1-(2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p. de f. a 0,1 mm de Hg = 124°C, el dibromhidrato cristalizado a partir de isopropanol, p. de f. 253 a 254°C.

EJEMPLO 3

10 3,3-dimetil-1-(6-metil-2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina.

13,4 g de 3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(6-metil-2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina y 3 g de níquel Raney en 100 ml de metanol son agitados durante 1 hora a una temperatura de 50°C y bajo una presión de hidrógeno de 100 atmósferas. Se separa por filtración desde el catalizador, se concentra y se recristaliza el residuo remanente a partir de éter de petróleo, obteniéndose 8 g de cristales incoloros de p. de f. 80°C.

EJEMPLO 4

20 3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina

A una solución de 6,3 g de 3,3-dimetil-2-hidroxi-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina en 75 ml de etanol se añade en porciones a 60°C, en el espacio de una hora, 1,5g de borohidruro de sodio. Se calienta durante 5 horas a reflujo y se añaden de nuevo en tres veces, 1,5 g de borohidruro de sodio cada vez a intervalos de 5 horas.



Después de este período de tiempo, se añaden algunas gotas de acetona, se separa el disolvente por destilación en vacío, se recoge el residuo en ácido clorhídrico diluido y se agita con éter. Los extractos de agitación con éter son desechados. La solución acuosa ácida se mezcla con lejía de sosa diluida hasta reacción alcalina y se recoge en cloroformo el aceite separado. El residuo remanente después de la separación del cloroformo por destilación, es recristalizado a partir de éter de petróleo. De esta manera, se obtienen 3,5 g de cristales incoloros de p. de f. = 98°C.

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser transformados de manera de por sí conocida en las formas de aplicación farmacéutica usuales, por ejemplo, en tabletas, grageas, ampollas o supositorios. La dosis individual es generalmente entre 25 y 300 mg, y la dosis individual preferida es de 50 a 250 mg. En lo que sigue, se dan algunos ejemplos de preparación.

EJEMPLO I

Tabletas con 150 mg de maleato de hidrógeno y 3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina.

Composición:

Una tableta contiene:

Maleato de hidrógeno y 3,3-dimetil-1-(4-piridil)1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina	150,0 mg
Aerosil	100,0 mg
Lactosa	240,0 mg



Fécula de patata	100,0 mg
Acido tartárico	5,0 mg
Estearato de magnesio	<u>5,0 mg</u>
	600,0 mg

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 del tamiz 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 la patata y con estearato de magnesio, y la mezcla es moldeada por compresión para formar tabletas.

10 Peso de las tabletas: 600 mg. Molde macho o punzón: 13 mm, plano.

EJEMPLO II

Grageas con 25 mg de maleato de hidrógeno y 3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina.

15 Un núcleo de grageas contiene:

Maleato de hidrógeno y 3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina	25,0 mg
Aerosil	15,0 mg
Lactosa	63,0 mg
Fécula de patata	15,0 mg
Acido tartárico	1,0 mg
Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
	120,0 mg



Procedimiento de preparación de los núcleos de gragea:

Análogo al del Ejemplo I. Peso del núcleo 120 mg.
Molde de compresión 7 mm, abovedado.

Los núcleos de gragea así preparados son revesti-
5 dos de acuerdo con procedimientos conocidos con una envol-
vente que consiste esencialmente en azúcar y talco. Las
grageas acabadas son pulidas con ayuda de cera de abejas.
Peso de las grageas: 200 mg.

EJEMPLO III

10 Ampollas con 50 mg de maleato de hidrógeno y 3,3-dimetil-
1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina.

1 ampolla contiene:

	Maleato de hidrógeno y 3,3-dimetil-1- (4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroiso-	
15	quinoleina	50,0 mg
	Acido cítrico . H ₂ O	14,0 mg
	Fosfato de sodio secundario . 2H ₂ O	6,0 mg
	Agua destilada, hasta	2,0 ml.

Procedimiento de preparación:

20 En agua destilada se disuelven sucesivamente las
sustancias tampón así como la sustancia activa y se comple-
ta hasta el volumen dado. La solución es filtrada en forma
estéril y es llenada en ampollas pardas de 2 ml. Esterili-
zación: 30 minutos a 100°C.



EJEMPLO IV

Supositorios con 100 mg de maleato de hidrógeno y 3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina.

1 cono de supositorios contiene:

5	Maleato de hidrógeno y 3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4--tetrahidroisoquinoleina	100,0 mg
	Masa para supositorios (por ejemplo, Witepsol W 45)	<u>1630,0 mg</u>
		1.730,0 mg

10 Procedimiento de preparación:

La sustancia activa finamente pulverizada es introducida con ayuda de un homogeneizador de inmersión en la masa para conos de supositorios fundida y enfriada hasta 40°C. La masa es colada en moldes ligeramente enfriados de forma previa. Peso de los conos para supositorios:

15 1,73 g.

EJEMPLO V

Supositorios infantiles con 25 mg de maleato de hidrógeno y 3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina.

20 na.

1 cono de supositorios contiene:

	Maleato de hidrógeno y 3,3-dimetil-1-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina	25,0 mg
25	Masa para supositorios (por ejemplo, Witepsol W 45)	<u>975,0 mg</u>
		1000,0 mg



Procedimiento de preparación:

Análogo al Ejemplo IV. Peso del cono de supositorios: 1,0 g.

EJEMPLO VI

5 Tabletas con 150 mg de 3,3-dimetil-1-(6-metil-2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina.

Una tableta contiene:

	3,3-dimetil-1-(6-metil-2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina	150,0 mg
10	Aerosil	100,0 mg
	Lactosa	240,0 mg
	Fécula de patata	100,0 mg
	Acido tartárico	5,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>5,0 mg</u>
15		600,0 mg

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% de ácido tartárico a través del tamiz de 1,5 mm; se seca la masa húmeda a 45°C y se tamiza de nuevo a través del tamiz anterior. 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. Peso de las tabletas: 600 mg. Molde macho: 13 mm, plano.



EJEMPLO VII

Grageas con 25 mg de 3,3-dimetil-1-(6-metil-2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina.

Un núcleo de gragea contiene:

5	3,3-dimetil-1-(6-metil-2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina	25,0 mg
	Aerosil	15,0 mg
	Lactosa	63,0 mg
	Fécula de patata	15,0 mg
10	Acido tartárico	1,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
		120 mg.

Procedimiento de preparación:

15 Análogo al Ejemplo I. ^Peso del núcleo: 120 mg;
molde macho: 7 mm, abovedado.

Los núcleos de gragea así preparados son revestidos según procedimientos conocidos con una envolvente, que consiste esencialmente en azúcar y talco. Las grageas acabadas son pulidas con ayuda de cera de abejas.
20 de las grageas: 200 mg.

EJEMPLO VIII

Ampollas con 50 mg de 3,3-dimetil-1-(6-metil-2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina.

Una ampolla contiene:



	3,3-dimetil-1-(6-metil-2-piridil)-	
	1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina	50,0 mg
	Acido cítrico . H ₂ O	14,0 mg
	Fosfato de sodio secundario . 2H ₂ O	6,0 mg
5	Agua destilada	Hasta 2,0 ml

Procedimiento de preparación:

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

EJEMPLO IX

Supositorios con 100 mg de 3,3-dimetil-1-(6-metil-2-piridil)-
-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina.

15 Un cono de supositorios contiene:

	3,3-dimetil-1-(6-metil-2-piridil)-	
	1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina	100,0 mg
	Masa para supositorios (por ejemplo, Witepsol W 45)	<u>1630,0 mg</u>
20		1730,0 mg

Procedimiento de preparación:

La sustancia activa firmemente pulverizada es introducida en la masa con ayuda de un homogeneizador de inmersión, masa para conos de supositorios fundida y enfria-
25 da hasta 40°C. La masa es colada en moldes ligeramente enfriados de forma previa. Peso de los conos de los suposito-



rios: 1,73 g.

EJEMPLO X

Supositorios infantiles con 25 mg de 3,3-dimetil-1-(6-metil-2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina.

5 Un cono de supositorios contiene:

3,3-dimetil-1-(6-metil-2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinoleina 25,0 mg

Masa para supositorios (por ejemplo,
Witepsol W 45)

975,0 mg

10 1000,0 mg

Procedimiento de preparación:

Análogo al Ejemplo IV. Peso de los conos de supositorios: 1,0 g.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, con fecha 10 de Marzo de 1967, bajo el número T33402 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

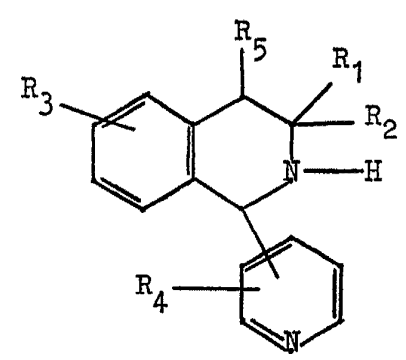
- N O T A -

20 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-



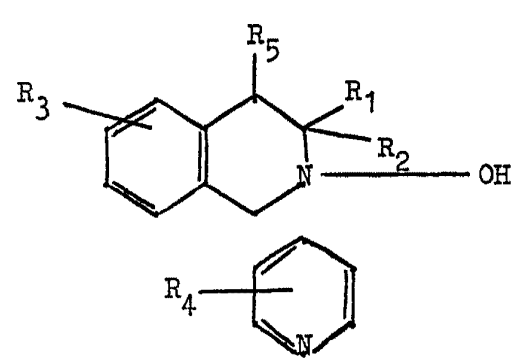
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de 1-(piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinas de fórmula general:



I

en que los radicales R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o distintos entre ellos, significan grupos alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, y R_3 , R_4 y R_5 , que también pueden ser iguales o distintos entre ellos, significan átomos de hidrógeno o grupos metilo, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se reducen 2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinas de la fórmula general:



II



en la que los radicales R_1 a R_5 tienen los significados antes indicados, y los compuestos de fórmula general I así obtenidos son convertidos en caso deseado según métodos de por sí usuales, con ácidos orgánicos o inorgánicos, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se realiza con hidrógeno a presión elevada en presencia de un catalizador de hidrogenación.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se realiza con hidrógeno naciente de acuerdo con procedimientos de por sí usuales.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se realiza con hidruros metálicos complejos en un disolvente inerte.

5.- Procedimiento para la preparación de 1-(piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinas.

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

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

Madrid,

9 MAR 1968

P.A.

Alberto de Echeburu
Perforador

8.3.68
JJV.