

401941



20 MAR 1972

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	_____
SUBCLASE	_____

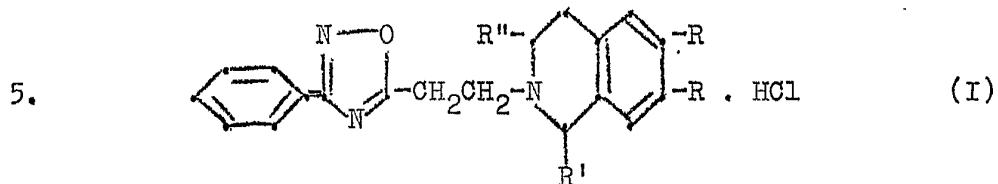
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINAS", a favor de la firma italiana POLI Industria Chimica S.p.A., residente en MILANO (Italia), Piazza Agrippa 1

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C 07 D 11 A 61 K

La presente invención se refiere a nuevos 3-fenil-5- \int 2-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil)etil] \int -1,2,4-oxadiazoles, de la fórmula general:



en la que

R representa hidrógeno o un grupo de metoxilo,

R' representa hidrógeno, metilo, etilo o propilo

y

10. R'' representa hidrógeno o metilo,

dotados de actividades biológicas interesantes.

401941



La actividad antitusiva de algunos derivados del 1,2,4-oxadiazol, en particular del 3-fenil-5-(2-dietilamino)etil-1,2,4-oxadiazol se conoce desde hace tiempo [B. Silvestrini y C. Pozzatti - Brit. J. Pharmacol. 16, 209-217 (1961)].

5.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos según la presente invención, dotados de propiedades antitusivas (además de analgésico-anti-inflamatorias, antiespasmódicas y anestésicas locales) por lo menos iguales, y en ciertos casos superiores, a las del 3-fenil-5-(2-dietilamino)etil-1,2,4-oxadiazol, se caracterizan por una toxicidad decisivamente inferior. En otras palabras, los compuestos según la invención poseen, respecto a los ya conocidos, un índice terapéutico netamente más favorable.

10.

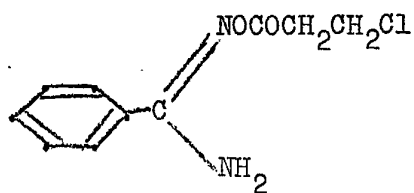
15.

Según la invención, los productos de la fórmula general I se obtienen con un método de por sí conocido haciendo reaccionar beta-cloropropionil-benzamidoxima(II) con la oportuna tetrahydroisoquinolina(III), en la que R, R' y R'' tienen los significados arriba especificados, en presencia de una sustancia apta para captar el ácido clorhídrico, que puede ser molar o estar en un exceso molar de III o bien carbonato de potasio anhidro o piridina.

20.

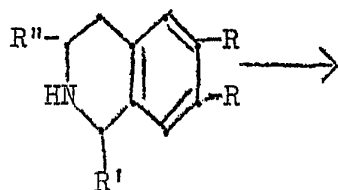
El alejamiento del agua, que se forma en el curso de la reacción, mediante destilación azeotrópica da lugar a rendimientos de reacción más elevados:

25.



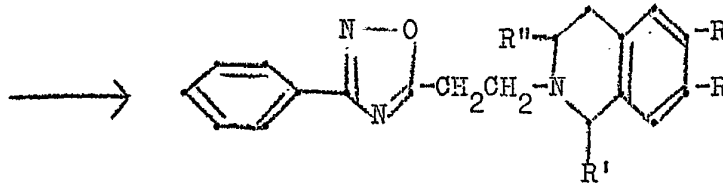
(II)

+



(III)

401941



(I)

5. Como ya se ha indicado, los compuestos de la presente invención presentan en el examen farmacológico propiedades interesantes antitusivas, analgésico-antiinflamatorias, antiespasmódicas y anastósicas locales.

10. El estudio farmacológico y toxicológico de los compuestos reivindicados se ha conducido utilizando como fármaco de comparación el 3-fenil-5-(2-dietilamino)-etil-1,2,4-oxadiazol (Oxolamina). arriba citado.

Los resultados de la citada experimentación se exponen en la Tabla 1.

Las metódicas utilizadas son las siguientes:

15. 1) tráquea de covayo estimulada electricamente
Cheimat R., Kornowski H., Joudet A. -Ann.Pharm. Francaises 24, 181 (1966)
- 2) aerosol de amoniaco (covayo)
Silvestrini B., Maffii G. - II Farmaco Ed.Sc. 14, 440 (1959)
20. 3) estimulación eléctrica del nervio laríngeo superior (gato)
David A., Leith-Ross F., Vallance D.K.- J.Pharmacol. 9, 466 (1957).

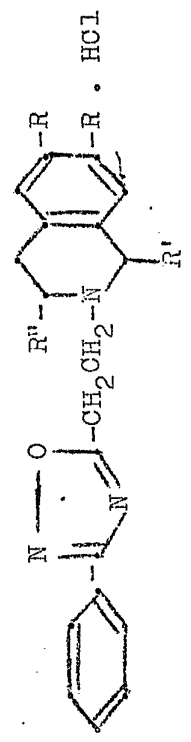
25. La administración oral de los compuestos de la presente invención en dosis diarias comprendidas entre 150 y 800 mg se ha demostrado útil para el tratamiento clínico de la tos y ha resultado ópticamente tolerada asimismo por largos periodos de tiempo.

401941



TABLA 1

Actividad antitusiva y toxicidad de los compuestos de la fórmula (I)



DL 50 (mg/kg)			ACTIVIDAD ANTITUSIVA D.I. 50 (mg/kg)								
R	R'	R''	RATON		RATA		Tráquea de coba	Aerosol de NH ₃ (covayo)	Nervio laríngeo estimulado (gato)		
			os	e.p.	os	e.p.	e.v.	e.p.	os	e.v.	e.d.
H	H	H	> 800	> 800	> 2.000	800	1,585	2-4	4	5,20	4,96
H	CH ₃	H	2.132	517	> 3.800	1.122	0,195	2	2-3	6,025	8
H	C ₂ H ₅	H	5.959	500	> 7.000	> 1.000	0,370	2	2	5,122	8
H	C ₃ H ₇	H	> 1.400	834	> 1.000	430	0,832	2	2-3	5,240	5,812
H	H	CH ₃	800	534	> 2.000	600	0,830	0,500	1	4,25	8
OCH ₃	H	H	1.445	238	1.480	284	0,120	1,548	0,500	3.311	8
OCH ₃	CH ₃	H	1.136	500	1.310	400	0,280	0,125	2-3	1.205	0,725
OXOLAMINA			409	200	600	171	1,820	1,5	2-3	2.880	3,635

Las siglas os; e.p.; e.v.; e.d. son relativas a la vía de administración: En particular: os: vía oral; e.p.: vía endoperitoneal; e.v.: vía endovenosa; e.d.: vía endoduodenal.

401941



EJEMPLO 1

(método A)

Clorhidrato de 3-fenil-5- $\sqrt{2}$ -[2-(1-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil)etil] $\sqrt{7}$ -1,2,4-oxadiazol.

5.

En un balón provisto de agitador, separador de agua y refrigerante por reflujo, se introducen 22,6 g de beta-cloropropionil-benzamidoxima (0,1 moles), 41,4 g (0,2 moles) de 1-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 250 cc de benceno.

10.

Se hierve a reflujo hasta que en el separador se ha recogido la cantidad de agua prevista, lo que requiere aproximadamente tres horas.

Se enfria, se separa por filtración el clorhidrato de 1-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoqui-

15.

nolina luego se lava la solución repetidamente con agua y se la evapora bajo vacío hasta sequedad. El residuo se toma de nuevo con aproximadamente 100cc de etanol absoluto y se hace burbujear en la solución etanólica ácido clorhídrico gaseoso seco hasta un pH decididamente ácido.

20.

Se filtra el clorhidrato que se forma y recristaliza en etanol absoluto, usando 6cc por cada gramo de clorhidrato.

Se obtienen 35 g(84%) de clorhidrato de

3-fenil-5- $\sqrt{2}$ -[2-(1-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil)etil] $\sqrt{7}$ -1,2,4-oxadiazol con un punto

25.

de fusión de 181-184°, cuyas características analíticas se indican en la Tabla 2.

Con método idéntico se han preparado todos los compuestos relacionados en la Tabla 2.

EJEMPLO 2

30.

(método B)



1972

Clorhidrato de 3-fenil-5- γ -[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil)etil] γ -1,2,4-oxadiazol.

5. En un balón provisto de agitador, separador de agua y refrigerante por reflujo, se introducen 22,6 g de beta-cloropropionil-benzamidoxima (0,1 moles), 13,3 g (0,1 moles) de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 13,8 g (0,1 moles) de carbonato de potasio y 250 cc de benceno.

10. Se hierve a reflujo por tres horas, luego se enfría, se introducen 200 cc de agua, se agita vigorosamente, se separa la capa bencénica, se la seca con carbonato de potasio y luego se hace burbujear ácido clorhídrico gaseoso seco.

15. El clorhidrato crudo se filtra y cristaliza en etanol obteniendo 8,8 g (52%) de clorhidrato de 3-fenil-5- γ -[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil)etil] γ -1,2,4-oxadiazol, con punto de fusión 207°.

Los compuestos relacionados en la Tabla 2 se han preparado todos asimismo con este procedimiento.

Ejemplo 3 (Método C)

20. Clorhidrato de 3-fenil-5- γ -[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil)etil] γ -1,2,4-oxadiazol.

25. En un balón provisto de agitador, de separador de agua y de refrigerante a reflujo, se introducen 22,6 g de beta-cloropropionil-benzamidoxima (0,1 moles), 14,7 g (0,1 moles) de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 7,9 g (0,1 moles) de piridina y 250 cc de benceno. Se agita por 24 horas a temperatura ambiente, luego se calienta a reflujo hasta eliminación de la cantidad prevista de agua. Se introducen 200 cc de agua, se agita vigorosamente, la ca-

40194



1972

pa bencénica se separa, se seca con carbonato de potasio y luego se hace burbujear ácido clorhídrico gaseoso seco.

5. El clorhidrato crudo se filtra y cristaliza luego en etanol obteniendo 24,9 g (70%) de clorhidrato de 3-fenil-5-2-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil)etil]-1,2,4-oxadiazol con punto de fusión 178°.

Con este método C se han preparado igualmente todos los compuestos relacionados en la Tabla 2.

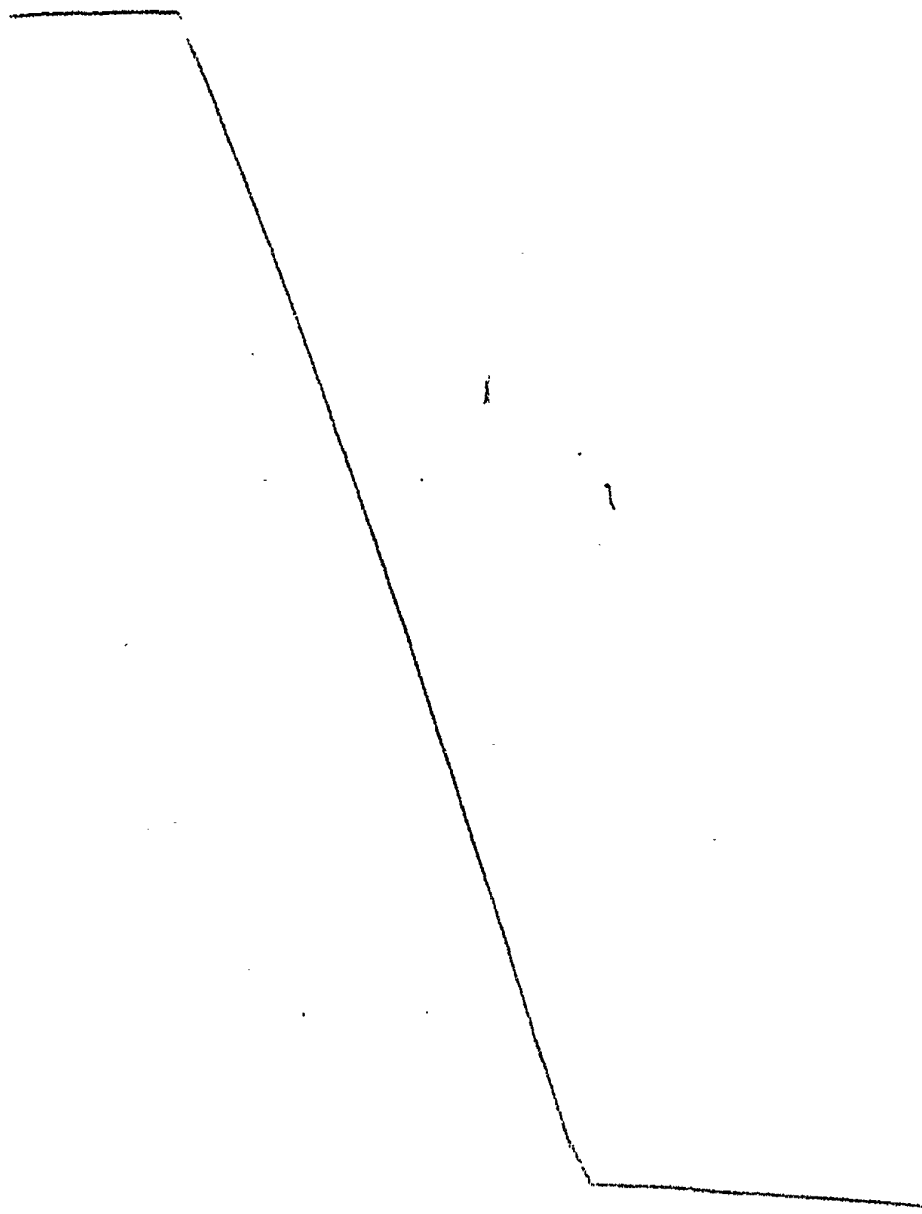
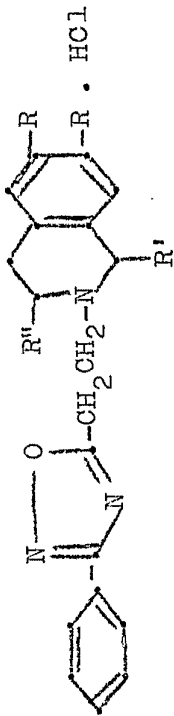


TABLA 2



R	R'	R''	Fórmula bruta	P.M.	Rendimiento %			P.F.	C %		H %		N %	
					A	B	C		calc.	hall.	calc.	hall.	calc.	hall.
H	H	H	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O.HCl	341,8	61	52	58	207	66,76	66,84	5,60	5,61	12,29	12,18
H	CH ₃	H	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O.HCl	355,7	73	69	70	178	67,53	67,19	5,95	5,91	11,81	11,77
H	C ₂ H ₅	H	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O.HCl	369,7	71	70	62	156	68,22	67,98	6,24	6,19	11,37	11,31
H	C ₃ H ₇	H	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O.HCl	383,8	68	65	55	140	68,84	68,65	6,56	6,56	10,95	10,90
H	H	CH ₃	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O.HCl	355,7	67	62	60	175	67,53	67,42	5,95	5,90	11,81	11,84
OCH ₃	H	H	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃ .HCl	401,8	81	80	75	196	62,77	62,56	5,77	5,72	10,46	10,37
OCH ₃	CH ₃	H	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₃ .HCl	415,9	84	76	75	184	63,53	63,55	5,27	5,28	10,10	10,03

401941





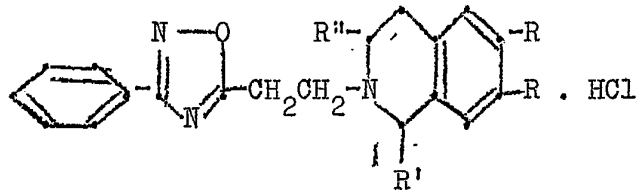
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad solicitud de patente italiana nº

5. 23528 A/71 del 22.4.71.

1. Procedimiento para la preparación de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas, y en especial del 3-fenil-5-(2-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil)-etil])-1,2,4-oxadiazoles, componente activo en formulaciones para el tratamiento clínico de afecciones en las vías respiratorias, de la fórmula general

10.

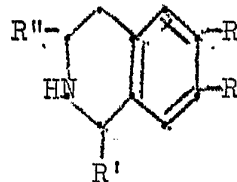


15. en la que

R_ representa hidrógeno o un grupo de metoxilo,
R' representa hidrógeno, metilo, etilo o n-propilo, y

R'' representa hidrógeno o metilo,

20. caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar beta-cloropropionil-benzamidoxima con una tetrahidroisoquinolina de la fórmula



(III)

25.

donde los substituyentes tienen el mismo significado antes



expuesto en presencia de una sustancia apta para captar el ácido clorhídrico eliminando el agua, que se forma en el curso de la reacción, mediante destilación azeotrópica con benceno.

5. 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la sustancia utilizada para captar el ácido clorhídrico es un exceso sobre la proporción molar del componente III o bien carbonato de potasio anhidro ó piridina.
10. 3. Procedimiento para la preparación de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 20 de Abril de 1.972
P.a. j

JAIMÉ JERÓNIMO
A. B.
DIRECTOR GENERAL DE PATENTES