



11 MAR 1975

406433

P.-51.946

PF/nki 03207-2862

MEMORIA DESCRIPTIVA

F. e. 28-4-75

Int. Cl.: C07D // C09B; A61K
A23L

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de MATERIAL VEGYI KSZ.

entidad húngara

establecida en 61, Határ ut, Budapest XX., Hungría

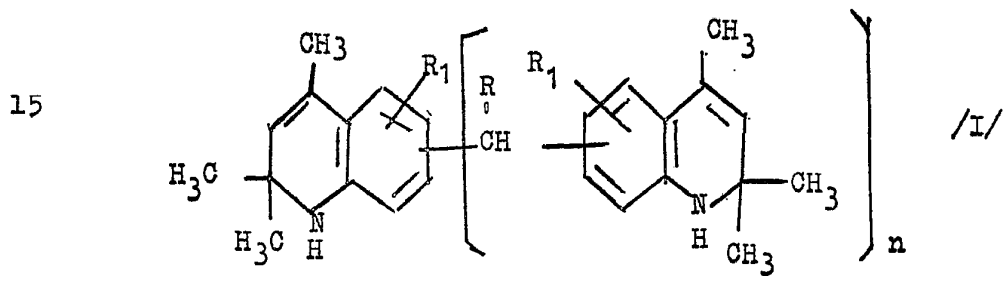
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO PRODUCTO NO TOXICO DE CONDENSACION DE DIHIDROQUI NOLEINA-ALDEHIDO". (Clase Internacional C07d).

27  27

406433 406433

Esta invención se refiere a nuevos productos de condensación de aldehidos y tri- o tetrametil-1,2-dihidroquinoleinas de actividad antioxidante, así como a un procedimiento para la preparación de estos productos. Los nuevos compuestos son no tóxicos, ejercen su actividad tanto en organismos vivos como en objetos inanimados, y pueden usarse en la industria química y de alimentación, así como para fines terapéuticos.

Los nuevos compuestos de la invención se caracterizan por la fórmula general /I/



20 en donde
R representa hidrógeno o un grupo alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono,
R₁ representa hidrógeno o un grupo metilo, que puede
25 estar unido al sistema de anillo en cualquiera de

406433



las posiciones libres, con excepción de la posición
6,

n es 1, 2 ó 3.

Según el procedimiento de la invención, los
5 compuestos de la fórmula general /I/ son preparados ha-
ciendo reaccionar la 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolei-
na, o un derivado de la misma que contiene un grupo me-
tilo adicional, con un aldehído de la fórmula general

R - CHO

10

en la que R tiene los mismos significados definidos an-
teriormente. La reacción es efectuada a temperaturas
entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición
de la mezcla, en presencia de un catalizador, preferi-
15 blemente de un ácido o de un óxido o halogenuro metá-
lico depositado sobre un soporte de alta superficie es-
pecífica. Las relaciones molares de las sustancias de
partida, así como las condiciones de reacción, se ajus-
tan según el grado de polimerización deseado.

20

Como se deduce de la fórmula general /I/, los
productos de condensación de la invención contienen de
2 a 4 unidades de dihidroquinoleina unidas entre sí a
través de puentes de metileno. Estos puentes de metile-
no están unidos en la mayoría de los casos a la posición
25 6 del sistema de anillo; en algunos casos, no obstante,

406433



pueden estar unidos a otras posiciones, particularmente la posición 8 del sistema de anillo.

En los últimos años, el uso de antioxidantes ha alcanzado cada vez mayor importancia, no sólo en la industria, sino también en la agricultura, así como en terapéutica humana y veterinaria. En el campo industrial, y en primer lugar en la industria del caucho y de los plásticos, hay una demanda creciente de antioxidantes específicos compatibles con los diferentes productos, y que estabilizan en alto grado las ventajosas propiedades físicas de dichos productos frente al deterioro por oxidación. Los antioxidantes utilizables en la industria de la alimentación y para fines médicos en terapéutica humana y veterinaria han de satisfacer otros muchos requerimientos además de la alta actividad, que, sin embargo, en muchos casos se contraponen entre sí, o sólo pueden combinarse con grandes dificultades. Los requerimientos especiales más importantes que han de cumplir estos antioxidantes son los siguientes: una toxicidad extremadamente baja para los organismos vivos, un amplio espectro de actividad, y una compatibilidad elevada con una amplia gama de sustancias. Un campo particularmente importante en el que se usan estos antioxidantes es la estabilización de materiales alimenticios y mezclas de ma-

406433

27



teriales alimenticios que contienen, además de sustan-
cias orgánicas que se descomponen fácilmente y grasas
y aceites sensibles a la oxidación, también sales me-
tálicas, cantidades muy pequeñas de elementos, etc.
5 que catalizan los procesos de oxidación. Estos antio-
xidantes tienen también un valor particular en la es-
tabilización de harinas de carne y de pescado y de
otros diversos productos de la industria de alimenta-
ción, y también en la estabilización de medicinas que
10 contienen grasas, aceites y vitaminas extremadamente
sensibles a los procesos de oxidación. Los antioxidan-
tes utilizables para los fines anteriores han de ejer-
cer su actividad protectora en una amplia gama de sus-
tancias, y han de mantener su efecto también bajo con-
15 diciones que normalmente conducen a un descenso de ac-
tividad.

En los últimos años ha aumentado también la
demanda de antioxidantes de efectos especiales, debi-
do al reconocimiento del importante papel de los pro-
20 cesos de oxidación, y, respectivamente, los efectos
perjudiciales de los peróxidos formados en tales pro-
cesos de oxidación mostrados por los organismos vivos.
Tales peróxidos juegan un papel importante en la etio-
logía de varios estados patológicos de los animales,
25 por ej. en la diátesis exudativa de las aves, las en-

406433



fermedades del hígado, amarilleamiento de los tejidos
grasos de los cerdos, inhibición del desarrollo de
ciertas larvas de nemátodos, etc. Con base en estos
descubrimientos, ya se usaron ciertos antioxidantes
5 con gran éxito en el tratamiento de dichos estados pa-
tológicos. Se admitió también una relación causal en-
tre la actividad de los antioxidantes y la de ciertas
vitaminas (en primer lugar de la vitamina E), y se han
usado ya antioxidantes, con buenos resultados, en el
10 tratamiento de la encefalomalacia de las aves. Según
los resultados de investigaciones recientes, los anti-
oxidantes son también capaces de influir en ciertas
reacciones de radicales libres que tienen lugar en los
tejidos vivos y otros sistemas biológicos, que juegan
15 un papel importante en los procesos de envejecimiento,
senectud prematura de algunos órganos, descomposición
de macromoléculas biológicas, estados patológicos se-
guidos de degeneración parenquimal, así como en las
enfermedades degenerativas hereditarias y enfermedades
20 autoinmunológicas, enfermedades por radiación, y en
la formación de sustancias inductoras del cáncer,
etc. Estos resultados recientes de investigaciones bio-
lógicas y bioquímicas muestran también que el uso de
antioxidantes va teniendo una importancia cada vez ma-
25 yor, no sólo en la industria, sino también en terapéu

406433



tica humana y veterinaria.

Como resultado de varias investigaciones am
plias para preparar antioxidantes utilizables en sis-
temas biológicos y también, por ej., para estabilizar
5 mezclas de materiales alimenticios, se propuso en la
década de los años cincuenta el uso de N,N'-difenil-
p-fenilendiamina (DPPD). No obstante, este compuesto
no demostró ser útil para los fines anteriores a cau-
sa de su toxicidad, su efecto inductor del cáncer y
10 su actividad relativamente baja. También se han pro-
puesto para los fines anteriores otros compuestos,
concretamente el 2,6-di-terc-butil-4-hidroxitolueno
(BHT), una mezcla de 2-terc-butil-4-hidroxi-anisol y
3-terc-butil-4-hidroxi-anisol isómeros (BHA), la mer-
15 capto-etilamina, el polihidroxidifenilo, los ésteres
alcohólicos del ácido gálico, y la 6-etoxi-2,2,4-trime-
til-1,2,-dihidroquinoleína (EMQ). Entre estos compues-
tos, en primer lugar el BHT y el EMQ han encontrado un
uso amplio en la practica para estabilizar mezclas de
20 materiales alimenticios y harina de carne y de pesca-
do, así como para fines médicos en terapéutica humana
y veterinaria. Sin embargo, estos compuestos no satis-
facen los severos requerimientos con respecto a toxic
idad. Según las propuestas de WHO/FAO en el Report de
25 las Reuniones sobre Nutrición, N^o de serie 40 A, B y C,

406433



WHO/FAODAU 67.29, sólo los compuestos que tienen un va
lor de la DL₅₀ superior a 5 g/kg. de peso corporal pue
den usarse en la industria alimenticia y para fines
terapéuticos. Por otro lado, los valores de la DL₅₀
5 del BHT y el EMQ son (medidos según el método de Körber,
modificado por Cornfield) los siguientes:

BHT 0,892 ± 0,12 g/kg.

EMQ 2,23 ± 0,30 g./kg.

Además del hecho de que la toxicidad aguda
10 de estos compuestos excede de los valores aceptables,
las investigaciones efectuadas sobre toxicidad cróni-
ca dieron también resultados desfavorables. Según los
resultados de investigaciones efectuadas en el Institu
to Farmacéutico Nacional Húngaro, el EMQ, cuando se
15 administra a animales durante un período largo en una
dosis de 0,56 g/kg. puede causar disminución del ape-
tito, y reduce el aumento de peso. Se han observado
resultados desfavorables similares cuando se adminis-
tra EMQ a ratas durante 14 días en una dosis de 0,50
20 g/kg.: el apetito de los animales disminuyó, y además
pudo observarse un aumento del hígado (véase I.F. Gaunt
y otros : Food and Cosmetic Tox., 3, 445-446, (1965)).
Se observó también que cuando se administraba BHT,
aumenta la síntesis de colesterol en el hígado, así
25 como la epoxidación endógena, y además este compuesto

406433

27



estimula la producción endógena de ácidos grasos y la beta-oxidación, y aumenta el período de gestación. Como efecto posterior, se observó la aparición de anoftalmia, lo que indica que este compuesto ejerce un efecto teratógeno (véase G. Pascal y otros: Ann. Nutr. Alim. 23, 15-62 (1969)).

Otra desventaja del EMQ es que este compuesto es un líquido, lo que hace que su uso en fase heterogénea sea más difícil y caro. Por otro lado, el BHT tiene la desventaja de que en ciertos campos de aplicación, por ej. en la profilaxis y tratamiento de la encefalomalacia en las aves, tiene muchas menos actividad que el EMQ.

Los hechos anteriores muestran de modo indudable que incluso los mejores antioxidantes conocidos que tienen un uso práctico extendido, es decir el BHT y el EMQ, no pueden satisfacer los severos requerimientos de nutrición, industria de la alimentación, y terapéutica. Por consiguiente, existe aún una gran demanda de antioxidantes activos utilizables para los fines anteriores.

Se ha comprobado ahora, inesperadamente, que los compuestos de la fórmula general (I) son no tóxicos, y ejercen su actividad, tanto en organismos vivos como en objetos inanimados, y por consiguiente

406433

27 OCT 1972



pueden emplearse en la industria química y de alimentos, así como para fines terapéuticos, con buenos resultados y con mayores ventajas que las sustancias conocidas hasta ahora.

5 Los compuestos de la fórmula general /I/ pueden prepararse condensando la 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleina, o un derivado de este compuesto que contiene un grupo metilo adicional pero sin estar sustituido en la posición 6, (por ej. la 2,2,4,7-tetrametil-1,2-dihidroquinoleina) o una sal de estos compuestos, con un aldehído alifático apropiado. La reacción de condensación es efectuada preferiblemente en un medio disolvente en presencia de un catalizador ácido, a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. El aldehído se usa generalmente en una proporción de 0,5 a 1,0 moles, preferiblemente en una proporción de 0,5 a 0,6 moles, por cada mol de compuestos de dihidroquinoleina. En esta reacción se forman productos de condensación que constan de 2 a 4 unidades de dihidroquinoleina unidas entre sí a través de puentes de metileno, y en los que las puentes de metileno pueden estar unidos a cualquier posición del anillo aromático, pero principalmente a la posición 6. En contraposición con los compuestos monómeros, es decir la 2,2,4-trimetil-1,2-dihidro

10

15

20

25

406433



quinoleina y su derivado de 6-etoxilo, /EMQ/, los productos de condensación anteriores no muestran ninguna toxicidad (aguda ni crónica), y además los productos de condensación conservan el buen efecto antioxidante de la dihidroquinoleina de estructura análoga, (por ej. la del EMQ), o son incluso más efectivos que los monómeros correspondientes. Una ventaja adicional de los productos de condensación es que poseen también aptitud para formar quelatos, y por consiguiente pueden fijar los iones de metales pesados, (en primer lugar los iones de cobre en su totalidad) que de otro modo favorecerían la oxidación en los sistemas que han de ser protegidos. Además, los productos de condensación, de modo similar a los antioxidantes monómeros de tipo amina, son capaces de descomponer los hidroperóxidos generados en los procesos de oxidación, y fijar los radicales libres así formados. El grado de condensación de los productos de condensación de dihidroquinoleina-aldehído caracterizados esencialmente por la fórmula /I/, es decir el número de unidades de dihidroquinoleina presentes en el producto, depende en primer lugar de las condiciones de reacción utilizadas en la condensación, así como de la relación molar de las sustancias de partida. Efectuando la reacción de condensación en las condiciones descritas anteriormente, se obtiene una

406433



mezcla que consta principalmente de moléculas que con-
tienen de 2 a 4 unidades de dihidroquinoleina.

Estos antioxidantes que contienen productos
de condensación de la fórmula general /I/ no eran co-
5 conocidos hasta ahora. La 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroxi-
quinoleina monómera, usada como compuestos de partida
para los productos de condensación de la invención,
es una sustancia conocida. La preparación y las propie-
dades de esta sustancia de partida fueron descritas,
10 por ej. por Bayer (J. prakt. Chem. 2, 33, 401, (1886))
y por Combes (Bull. Soc. Chim. France, 49, 89, (1888))
W.H. Cliffe (J. Chem. Soc. Londres, 1933, 1329) descri-
be una reacción de condensación del compuesto anterior
con formaldehído y con algunas aminas aromáticas, res-
15 pectivamente; la condensación con formaldehído fue efec-
tuada, sin embargo, a una temperatura de 20°C durante
al menos 2 horas, usando 4 moles de formaldehído por
mol de derivado de dihidroquinoleina. No obstante, en
estas condiciones, no son los compuestos análogos a la
20 fórmula general /I/ de estructura de amina secundaria
los que se forman, sino que en el producto formado las
unidades de dihidroquinoleina están unidas entre sí a
través de puentes de metileno unidos al átomo de nitró-
geno heterocíclico. Estos compuestos del tipo de amina
25 terciaria tienen un comportamiento químico muy diferen-

27 06 1970



406433

te al de los de fórmula general /I/; por ej. no pueden disolverse en ácido clorhídrico, tienen una basicidad menor, en un orden de magnitud, que los compuestos del tipo de amina secundaria, y muestran características cromatográficas muy diferentes. Los compuestos del tipo de amina terciaria no tienen ningún efecto antioxidante en absoluto. El mismo producto del tipo de amina terciaria fue descrito también por D. Craig (J. Am. Chem. Soc. 60, 1458-1465, (1938)).

10 Por consiguiente, los productos de condensación de la 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleina y sus derivados sustituidos formados con formaldehído o con otros aldehídos alifáticos, que tienen esencialmente una estructura análoga a la descrita en la fórmula general /I/ y que muestran un carácter de amina secundaria, son también nuevas sustancias.

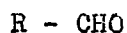
20 La invención se refiere además a la preparación de productos de condensación de aldehídos y la 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleina o sus derivados que contienen un grupo metilo adicional, pero que están no sustituidos en la posición 6, que tienen efecto antioxidante y corresponden esencialmente a la fórmula general /I/, en donde R, R₁ y n tienen los mismos significados definidos anteriormente, caracterizada
25 porque la 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleina, o un



406433

derivado de la misma que contiene otro grupo metilo pero que está no sustituido en la posición 6, o una sal de adición de ácido de estos compuestos, es condensada con un aldehido de la fórmula general

5



donde R tiene el mismo significado definido anteriormente, en presencia de un disolvente y preferiblemente de un catalizador ácido, a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, y el compuesto de aldehido es empleado preferiblemente en una proporción de 0,5 a 1,0 moles, por cada mol del compuesto de dihidroquinoleina.

15

Como bajo las condiciones del procedimiento según la invención las moléculas de 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleina están unidas con el puente de metileno formado a partir del aldehido principalmente sobre el átomo de carbono de la posición 6, cuando se parte de un compuesto en el que R₁ y R₂ representan individualmente hidrógeno, la bis-(2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleina-6/)-metano, (denominado en adelante XAX), se obtienen los derivados correspondientes de grado superior de condensación, que contienen 3 ó 4 unidades de dihidroquinoleina, o, respec

25

406433



tivamente, una mezcla de estos productos. Según las observaciones de la invención, en los derivados del grado superior de condensación los puentes de metileno adicionales están unidos principalmente a la posición 8 del anillo de dihidroquinoleína.

5 Cuando termina la reacción de condensación, la sustancia de partida de dihidroquinoleína monómera que no ha reaccionado es separada de la mezcla de reacción. La sustancia que no ha reaccionado puede separarse, por ej. por destilación con vapor de agua, preferiblemente con vapor sobrecalentado, por destilación azeotrópica, por ej. en presencia de tolueno o de una mezcla de acetona-etanol, o por extracción con un medio acuoso de pH 3 a 4,5, a estos valores de pH sólo la sustancia de partida que no ha reaccionado entra en disolución.

15 El producto obtenido después de esta etapa de purificación necesaria para la separación de las sustancias de partida que no han reaccionado, puede usarse generalmente como antioxidante para la mayoría de los fines técnicos, sin ningún tratamiento adicional. No obstante, si el producto ha de usarse en un campo en el que se requiere un grado de alta pureza, (por ej. en la industria alimentaria o farmacéutica), las bases libres o sus sales de adición de ácidos pue-

406433



den purificarse por recristalización en disolventes acuo
sos o no acuosos, o por precipitación de la sal de la
disolución de la base libre en un disolvente orgánico,
por ej. con ácido clorhídrico concentrado. La sal de
5 adición de ácido del antioxidante precipitada puede la-
varse con un ácido acuoso, y después la base puede de-
jarse en libertad usando un álcali.

Los nuevos antioxidantes de la invención son
sólidos cristalinos, cuyas propiedades físicas son muy
10 ventajosas desde puntos de vista prácticos. Estos com-
puestos son muy solubles en la mayoría de los disolven-
tes orgánicos usuales, por ej. en benceno y otros hidro-
carburos, en tetracloruro de carbono, cloroformo, acetona,
ácido acético glacial, dioxano, etc. Dependiendo
15 del grado de polimerización, algunos de los compuestos
pueden disolverse incluso en metanol o etanol, Los nue-
vos antioxidantes son insolubles en agua y en disolu-
ciones alcalinas acuosas diluídas, mientras que en áci-
dos diluídos forman sales de adición de ácidos. Los
20 productos son inodoros e insípidos, no corrosivos,
inertes para las sustancias orgánicas y no tienen nin-
gún efecto manchador. Además, pueden dispersarse fá-
cilmente en caucho y sustancias afines, y no están ex-
puestos a migración ni sangrado, y son completamente
25 inocuos para organismos vivientes. A causa de estas

406433



5 ventajas propiedades, los productos de la invención pueden usarse favorablemente para estabilizar plásticos y cauchos, para la protección de alimentos y sustancias nutritivas contra los deterioros oxidativos, así como para fines terapéuticos.

10 Por consiguiente, el bis-(2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleil-/6/)-metanol (X₁X) y sus derivados que contienen un grupo metilo adicional, así como las sales de adición de ácidos de estos compuestos, pueden usarse como antioxidantes con grandes ventajas, tanto en la industria como para fines de alimentación y terapéuticos.

15 Debido a sus ventajosas propiedades, estos compuestos pueden utilizarse como antioxidantes en muchos campos de la industria, principalmente en la industria del caucho. Los compuestos anteriores ejercen una protección favorable, por ej. en los productos de caucho vulcanizado, contra los ataques oxidativos, el envejecimiento, así como contra los deterioros causados por la acción del calor y la luz. No muestran sangrado alguno en los productos acabados de caucho incluso añadidos en proporciones de 5% en peso, mientras que, por otro lado, dan una protección completa contra el deterioro oxidativo a concentraciones tan bajas como 0,5 a 1% en peso. Por el hecho de que las sustancias

20

25

406433

2700



no causan absolutamente ningún síntoma tóxico, pueden incorporarse también en productos de caucho que están en contacto directo con organismos vivos. Los nuevos antioxidantes pueden usarse también con buenos resultados, para la protección contra el deterioro oxidativo y el envejecimiento, en cubiertas de neumáticos, alfombras de caucho, bandas transportadoras, tuberías de caucho, suelas de zapatos y otros productos técnicos hechos de caucho, así como en juguetes, productos sanitarios, etc. hechos de plásticos.

Como los nuevos compuestos son completamente no tóxicos, pueden usarse con grandes ventajas en la crianza de animales, en la industria de alimentación, así como en terapéutica. Con base en las investigaciones efectuadas sobre toxicidad aguda y crónica, los nuevos agentes activos están completamente exentos de las desventajas de los antioxidantes hasta ahora conocidos y citados anteriormente, sobre todo en los que se refiere a su empleo en terapéutica. Así, por ej. el XAX no muestra ningún síntoma tóxico en ratas incluso en una dosis de 5 g/kg. de peso corporal, y después de una administración continua en dosis diarias de 0,25 mg/kg. de XAX durante tres semanas, no pudo observarse daño alguno en los tejidos o en las células. No pudo observarse ningún efecto perjudicial

406433

27



después de la administración continua de la misma dosis de XAX a ratas durante 90 días. Ni el aumento de peso, ni el estado sanguíneo de los animales fueron perjudicados, y no pudo observarse ningún aumento excesivo de peso de algunos órganos de los animales, en comparación con los animales mantenidos en condiciones idénticas pero no tratados con XAX.

El efecto antioxidante de las nuevas sustancias mostrado en materiales alimenticios y productos nutritivos fue investigado en muestras de harina de pescado. Se realizaron experimentos comparativos con compuestos conocidos que tenían un alto efecto antioxidante, pero inadecuados para este fin a causa de su toxicidad (6-etoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleína (EMQ) y 2,6-di-tercebutil-4-hidroxi-tolueno (BHT)). En estos experimentos se determinó la absorción de oxígeno de muestras de harina de pescado que contenían los diversos antioxidantes, en un aparato Wartburg a 29°C, y los resultados se compararon con los medidos en muestras que no contenían antioxidante. Se determinó también el índice de peróxido de muestras tratadas con oxígeno. Los datos obtenidos se enumeran en la Tabla I.

25

23.10.72

406433



TABLA I

Muestra	Absorción de oxígeno (descenso de la presión de O ₂ , mm. Hg)	Índice de peróxido (calculado para 1 g. de harina de pescado)	
5	40 g. de harina de pescado (testigo)	19,5	7,83
	40 g. de harina de pescado + 0,04 g. de EMQ	23,5	2,87
	40 g. de harina de pescado + 0,04 g. de BHT	16,5	3,42
10	40 g. de harina de pescado + 0,04 g. de XAX	11,5	1,54

De los resultados indicados en la Tabla I se deduce que las muestras de harina de pescado estabilizadas con XAX (un producto de la invención) absorben proporciones mucho menores de oxígeno que las que contienen antioxidantes conocidos o que no contienen antioxidante en absoluto. Un hecho muy importante es que las muestras estabilizadas con un producto de la invención muestran un índice de peróxido mucho menor, después de tratarlas con oxígeno, que las demás. Estos resultados demuestran que el antioxidante de la invención ejerce una acción protectora muy superior, sobre la harina de pescado, (una sustancia que contiene 30% de aceites no saturados y que es altamente sensible a la oxidación) que los antioxidantes hasta ahora

406433

27 OCT 1972



conocidos.

Los nuevos antioxidantes de la invención muestran ventajas particularmente importantes en su uso terapéutico. Estas ventajas se deben sólo parcialmente al hecho de que los compuestos son completamente no tóxicos, y por consiguiente pueden usarse en terapéutica sin ningún riesgo. Aún más importante es que los nuevos compuestos son muy superiores a los antioxidantes hasta ahora usados en terapéutica, con respecto tanto a su actividad como a su espectro terapéutico. Los nuevos antioxidantes muestran efectos terapéuticos muy ventajosos en varios estados patológicos cuya etiología no es conocida todavía, y por consiguiente su tratamiento causal no puede hacerse según los últimos conocimientos. Con base en el aumento de la concentración de iones de cobre o en otros síntomas observados en estos estados, puede sospecharse la formación de radicales libres, y por consiguiente puede proponerse el uso de un antioxidante en el tratamiento de estos desórdenes. Estos estados son, por ej. los siguientes: fenómenos de envejecimiento, senectud prematura (por ejemplo estados arterioescleróticos), procesos de degeneración parenquimal causados por toxinas endógenas o exógenas (por ej. cirrosis hepática, amiloidosis) y estados patológicos degenerativos hereditarios. Los com-

406433



puestos pueden usarse también para el tratamiento de
daños causados por medicamentos y para el bloqueo de
metástasis en tumores malignos.

Desde un punto de vista terapéutico es ex-
5 tremadamente importante que los nuevos antioxidantes
posean también un efecto reductor de la cantidad de
colesterol en el suero. Por este hecho, pueden usar-
se también para la profilaxis y tratamiento de la ar-
terioesclerosis. Este efecto de las nuevas sustancias
10 fue investigado en conejos tratados con 1 g. de coles-
terol por día. Los animales fueron tratados durante
70 ó 105 días con dosis diarias de 0,06 g/kg de XAX.
En los animales testigo, que no recibieron XAX, pudo
observarse un considerable aumento en el nivel de co-
15 lesterol en suero debido a la administración continua
de colesterol, mientras que en el caso de animales
tratados con el agente activo, el nivel de colesterol
de la sangre descendió en gran medida. Usando los an-
tioxidantes hasta ahora conocidos, no podía lograrse
20 en absoluto este favorable e importante efecto.

Otra propiedad importante e inesperada de
las nuevas sustancias es que ejercen un efecto radio-
sensibilizante. Ratones alimentados con un material
alimenticio que contenía 0,03 a 0,1 g/kg. del antioxi-
25 dante de la invención mostraron una sensibilidad mucho

406433



mayor, con una irradiación con una dosis de 700 r, que los animales testigos alimentados con un material alimenticio de la misma composición pero que no contenía ningún agente activo. Con base en esta propiedad, los nuevos compuestos pueden ser empleados también para potenciar el efecto de la terapia por irradiación. Evidentemente, este efecto de los nuevos compuestos puede explicar el hecho de que la aparición de tumores malignos en animales tratados con dosis mínimas de irradiación durante un largo período, pudiera eliminarse añadiendo XAX a los animales (en comparación con los animales de control irradiados del mismo modo pero no tratados con XAX). El XAX ejerce además una gran actividad profiláctica contra la cirrosis hepática causada por el tetracloruro de carbono.

Todos los resultados anteriores muestran que los nuevos compuestos de la invención, en primer lugar el bis-(2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleil-/6/)-metano (XAX), y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, pueden usarse también, además de su uso industrial, en la terapéutica, con buenos resultados en un amplio campo. En su uso terapéutico, el carácter no tóxico de los compuestos hace posible administrarlos en dosis relativamente elevadas.

Las propiedades físico-químicas, por ej. el

406433



1972

peso molecular y el punto de fusión de los productos de condensación de tri- y tetrametil-1,2-dihidroquinoleína-aldehído de la invención, dependen en primer lugar del grado de polimerización, es decir del valor de "n" en la fórmula general /I/. No obstante, la actividad antioxidante de los compuestos no es afectada por su grado de polimerización. Por este hecho anterior, no es importante, desde un punto de vista práctico, separar los compuestos que contienen dos unidades de dihidroquinoleína de los que tienen un grado más alto de polimerización. Para fines analíticos, la separación de los productos de condensación puede efectuarse por medio de varias etapas de recristalización o por cromatografía.

La invención se ilustra además con ayuda de los siguientes Ejemplos, no limitativos.

Ejemplo 1

346 partes en peso de 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleína, 500 partes en peso de metanol y 95 partes en peso de disolución de formaldehído al 35%, se introducen en un reactor provisto de envolvente, y después se añaden lentamente 250 partes en peso de ácido clorhídrico concentrado a la mezcla de reacción agitada. Durante la adición ha de tenerse cuidado de que

406433



la temperatura de la mezcla no exceda de 40°C. Después de la adición, la mezcla es agitada durante 4 horas a la misma temperatura (30 a 40°C). La mezcla cruda obtenida, que contenía aproximadamente 8 a 15% de 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleína sin reaccionar, es diluída con una cantidad doble de agua, filtrada, y el producto es precipitado añadiendo hidróxido de sodio a la mezcla. El producto sólido obtenido es separado, disuelto en tolueno, y el disolvente y la sustancia de
5
10
15
partida que no ha reaccionado que puedan haber presente son separadas por destilación con vapor efectuada con vapor de agua sobrecalentado. El residuo es recristalizado a partir de hexano. Se obtienen 290 partes en peso de un producto que consta principalmente de bis-(2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleil-/6/)-metano y que contiene también cantidades muy pequeñas de productos de superior grado de polimerización. El producto funde a 83 - 86°C.

Análisis: Calculado para $C_{25}H_{30}N_2$:

20 C 83,80% ; H 9,38% ; N 7,82%

Encontrado: C 81,65% ; H 8,34% ; N 10,27%

El peso molecular del producto (calculado con base en el aumento del punto de ebullición) es 385, mientras que el peso molecular correspondiente a la fórmula anterior es 358. La diferencia se debe a la pre-
25

406433 27



sencia de sustancias de más alto grado de polimerización.

Ejemplo 2

5 Se procede esencialmente como se ha descri-
to en el Ejemplo 1, con la diferencia de que el pro-
ducto crudo precipitado con hidróxido de sodio es di-
suelto en benceno, y la disolución en benceno es lava-
da varias veces con una disolución acuosa de ácido clor-
10 hídrico de pH = 4 para separar las sustancias de par-
tida sin reaccionar que pudiera haber presentes. El
benceno es separado por destilación y el residuo es
recristalizado a partir de una mezcla de acetona y
agua. La cantidad y la calidad del producto obtenido
15 corresponde a la obtenida en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

 Se procede esencialmente como se ha descri-
to en el Ejemplo 1, con la diferencia de que el pH
20 de la mezcla diluída con doble cantidad de agua es
ajustado a 3 - 5 con disolución de hidróxido de so-
dio. Bajo estas condiciones el producto precipita,
mientras que el compuesto de partida que no ha reac-
cionado permanece en la disolución. El producto preci-
25 pitado es lavado con agua y secado. El producto crudo

406433



obtenido, el bis-(2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleil-
/6/)-metano es suficientemente puro para fines técni-
cos. Para fines analíticos, o cuando el producto se
destina al uso en la industria de la alimentación o
5 en terapéutica, puede recristalizarse como se ha des-
crito anteriormente.

Ejemplo 4

346 partes en peso de 2,2,4-trimetil-1,2-di-
10 hidroquinoleina, 346 partes en peso de metanol, 346
partes en peso de agua y 95 partes en peso de disolu-
ción de formaldehído al 35% se introducen en el reac-
tor usado en el Ejemplo 1, y se añaden lentamente a la
mezcla 180 partes en peso de ácido clorhídrico concen-
15 trado, con agitación vigorosa. Durante la adición, la
temperatura de la mezcla ha de mantenerse por debajo
de 50°C por medio de enfriamiento exterior. Al cabo
de 16 horas de reacción, la mezcla es diluída con 1000
partes en peso de acetona, y el pH de la mezcla obteni-
20 da es ajustado a aproximadamente 10 añadiendo disolu-
ción acuosa de hidróxido de sodio al 50%. La fase acuo-
sa alcalina y el cloruro de sodio no disuelto son sepa-
rados, y el disolvente es evaporado de la fase orgáni-
ca. El antioxidante obtenido en forma de un residuo es
25 mezclado con agua, calentado a 150°C en un recipiente

406433



cerrado bajo presión, y después es enfriado, y el producto solidificado es pulverizado. Se obtienen 340 partes en peso de un producto que tiene una calidad idéntica a la del obtenido en el Ejemplo 1.

5

Ejemplo 5

Una emulsión hecha de 346 partes en peso de 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleina, 115 partes en peso de trementina mineral (white spirit) y 95 partes en peso de una disolución de formaldehído al 35%, es introducida en el reactor usado en el Ejemplo 1, y se añaden lentamente a la emulsión, con agitación vigorosa, 25 partes en peso de una disolución de ácido sulfúrico al 50%. La reacción exotérmica disminuye después de aproximadamente 1 a 2 horas. La mezcla es agitada después durante 8 horas más a 85 - 95°C, y después es tratada con álcali hasta un pH de 9 a 10 con hidróxido de sodio. El producto de condensación, que se separa en forma de la base libre, así como el cloruro de sodio formado, son recogidos por filtración o centrifugación, el cloruro de sodio es separado de los sólidos por lavado con agua, y la base obtenida es fundida en agua y se deja enfriar, Se obtienen 341 partes en peso de un antioxidante. El producto tiene un peso molecular de 358 después de su recristalización en trementina mi

23.10.72

406433

27



neral (white spirit).

Ejemplo 6

Se procede esencialmente como se ha descri-
to en los Ejemplos anteriores, con la diferencia de
que la sustancia de partida que no ha reaccionado no
es separada del residuo por destilación con vapor de
agua o por extracción, sino que una muestra de la mez-
cla cruda obtenida es sometida a cromatografía en ca-
pa delgada en disolución en benceno al 5%, para deter-
minar la proporción de 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroqui-
noleina sin reaccionar presente. La cromatografía es
efectuada sobre una capa de gel de sílice activada,
usando una mezcla de 95% de benceno, 4,97% de butanol
y 0,03% de agua como agente de elución. Las manchas
son reveladas con disolución diluída de permanganato
de potasio. En los ensayos comparativos se usan mues-
tras de disoluciones de 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroqui-
noleina de concentración conocida. Después, la mezcla
cruda de reacción, obtenida como se ha descrito ante-
riormente, es mezclada con 0,5 moles de formaldehído
por mol de 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleina presen-
te, y la mezcla es sometida a reflujo durante 1 a 2
horas. La mezcla es tratada como se ha descrito en los
Ejemplos anteriores.

406433

27.10.72

Ejemplo 7

354 partes en peso de 2,2,4,7-tetrametil-1,2-dihidroquinoleína, 600 partes en peso de metanol y 48 partes en peso de acetaldehído se introducen en el reactor usado en el Ejemplo 1, y se une al reactor un condensador de reflujo. Después se añaden lentamente 210 partes en peso de una disolución de ácido clorhídrico al 33-34% a la mezcla agitada y enfriada, en un espacio de 2 horas. Durante la adición, ha de tenerse cuidado de que la temperatura de la mezcla no exceda de 50°C. Cuando la adición es completa, la mezcla se somete a reflujo durante 5 horas.

El pH de la mezcla obtenida se ajusta a 9 a 10 con disolución de hidróxido de sodio al 50%, y después el disolvente es separado por destilación. El producto residual es fundido en agua a 120 - 140°C bajo presión superior a la atmosférica, y después el recipiente es puesto en comunicación con la atmósfera, con lo que la sustancia de partida que no ha reaccionado sale del recipiente junto con los vapores de agua. Se obtienen 320 partes en peso de un producto pardo amarillento, que tiene un peso molecular de aproximadamente 450. Cuando se calienta, el producto empieza a reblandecer a 82 - 84°C, pero no tiene un punto de fusión definido. El producto es muy soluble en aceites y gra-

406433

27



sas vegetales calientes, y su actividad inhibidora de la oxidación, medida en un aparato Wartburg, es de aproximadamente el 80% de la actividad del XAX.

En el procedimiento anterior se pueden usar también 900 partes en peso de ácido acético al 80% en lugar de metanol, con lo que se obtienen resultados similares.

Ejemplo 8

10 358 partes en peso de bis-(2,2,4-trimetil-1,2,-dihidroquinoleil-/6/)-metano se disuelven en 700 partes en peso de benceno, y se introducen en la disolución 36,5 partes en peso de cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro. El monoclorhidrato, que se separa con
15 un rendimiento cuantitativo, es separado por filtración y secado. El monoclorhidrato obtenido es muy soluble en agua y alcoholes, y funde a 219°C después de su recristalización en etanol.

Ejemplo 9

20 358 partes en peso de bis-(2,2,4-trimetil-1,2,-dihidroquinoleil-/6/)-metano se disuelven en 1000 partes de acetona, y se introducen en la disolución 73 partes en peso de cloruro de hidrógeno gaseoso seco.
25 El diclorhidrato que se separa en forma cristalina es

406433



separado por filtración y recristalizado en agua o etanol. El diclorhidrato así obtenido, una sustancia soluble en agua y alcoholes, funde a 235°C.

5 En el experimento anterior se puede usar también una cantidad equivalente de ácido clorhídrico de al menos 30% en lugar de cloruro de hidrógeno seco, con lo que se obtienen resultados similares.

10 Se procede como se ha descrito anteriormente, con la diferencia de que, en lugar de ácido clorhídrico, se añaden a la disolución de la base 98 partes en peso de ácido sulfúrico concentrado. La sal de ácido sulfúrico del XAX obtenida es soluble en agua y alcoholes.

15 Ejemplo 10

Preparación de tabletas.

20 500 g. de bis-(2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleil-/6/)-metano, purificado por medio de varias operaciones de recristalización, se mezclan con 472 g. de almidón de patata, la mezcla es humectada con una disolución acuosa de 9 g. de gelatina, y la mezcla húmeda se hace pasar a través de un tamiz. Los gránulos se secan, se mezclan con 30 g. de talco, y se comprimen en 1000 tabletas, cada una de las cuales pesa 25 1 g. y contiene 0,5 g. del agente activo. Para facilitar



tar el partirlas por la mitad, las tabletas llevan una línea divisoria.

Ejemplo 11

5 Preparación de disolución inyectable para uso intravenoso.

50 g. de diclorhidrato de bis-(2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleil-/6/)-metano, un producto purificado por medio de varias etapas de recristalización, se disuelven en 450 ml. de disolución salina isotónica, y la disolución es filtrada, introducida en ampollas, y las ampollas llenas son esterilizadas en un autoclave a 120°C.

10

Ejemplo 12

15 Preparación de una disolución oleosa para administración oral.

20 g. de bis-(2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleil-/6/)-metano se disuelven en 480 g. de aceite de girasol, y la disolución se filtra y se esteriliza.

20

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Hungría, con fecha 7 de Septiembre de 1.971, bajo el Número BA-2642, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propie

25



406433

dad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Un procedimiento para la preparación de un nuevo producto no tóxico de condensación de dihidroquinoleína-aldehído, que ejerce efecto antioxidante tanto en organismos vivos como en objetos inanimados, y que puede emplearse en la industrial química y de alimentos para la protección contra el deterioro oxidativo, así como para fines terapéuticos, que tiene la fórmula general /I/

20

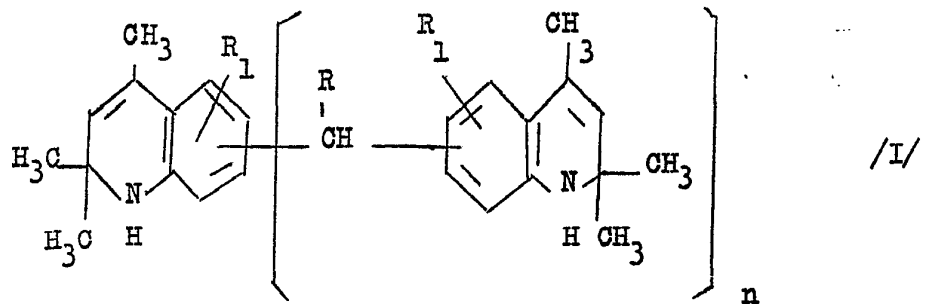
25

7.3.75

406433



5



10

15

20

en donde R representa hidrógeno o un grupo alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono, R_1 representa hidrógeno o un grupo metilo que puede estar unido al sistema de anillo en cualquiera de las posiciones libres con excepción de la posición 6, n es 1, 2 ó 3, o las sales de adición de ácidos de estos compuestos, caracterizado por que se condensa la 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleina, o un derivado de la misma que contiene un grupo metilo más pero que está no sustituido en la posición 6, o una sal de adición de ácido de estos compuestos, con 0,5 a 1,0 equivalentes molares de un aldehído de la fórmula general

25



7.3.75

- 35 -

406433



5 donde R tiene el mismo significado definido anteriormen-
te, en presencia de un disolvente y de un catalizador,
preferiblemente de un ácido o de un halogenuro de metal
de carácter ácido, a temperaturas entre la temperatura
ambiente y el punto de ebullición de la mezcla de reac-
ción, y después, si se desea, se separa el compuesto de
partida que no ha reaccionado de la mezcla de reacción,
y/o se purifica el producto por recristalización y, si
se desea, se convierte el producto obtenido en forma de
10 una base en sus sales de adición de ácidos, o se convier-
te el producto obtenido en forma de una sal en la base
libre.

15 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado porque la sustancia de partida de di-
hidroquinoleina es 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolei-
na o una sal de la misma, y el aldehído es formaldehí-
do, paraformaldehído o acetaldehído.

20 3ª.- Un procedimiento según las reivindicacio-
nes 1ª ó 2ª, caracterizado porque el aldehído es formal-
dehído, la reacción se inicia a una temperatura inferior
a 50°C, y opcionalmente se lleva hasta su terminación ha-
ciendo hervir la mezcla de reacción.

25 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación
3ª, caracterizado porque se añade a la mezcla, antes de

406433

11 MAR. 1975



la ebullición, una cantidad adicional del aldehído, suficiente para fijar la dihidroquinoleína que no ha reaccionado presente en la mezcla.

5 5ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque el disolvente es agua, un alcohol alifático inferior, una cetona o un ácido carboxílico, o una mezcla de estos disolventes.

10 6ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque el disolvente orgánico apolar, preferiblemente un hidrocarburo alifático o aromático.

15 7ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque el catalizador es un ácido mineral, preferiblemente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, un ácido sulfónico, o cloruro de aluminio o de zinc.

20 8ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizado porque el producto de condensación se aísla separando el compuesto de partida que no ha reaccionado por destilación con vapor de agua o por extracción, y opcionalmente recristalizando el residuo obtenido.

25 9ª.- Un procedimiento para la preparación de un nuevo producto no tóxico de condensación de dihidro-

7.3.75

406433



quinoleina-aldehido.

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

Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas,
5 escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

11 MAR. 1975

Alberio de Elizagure

For Feder,

10

7.3.75

DBF.