

PATENTE DE INVENCION

PLC. 195 (P.C. 5495).

Int. Cl.: **C07D**

422465

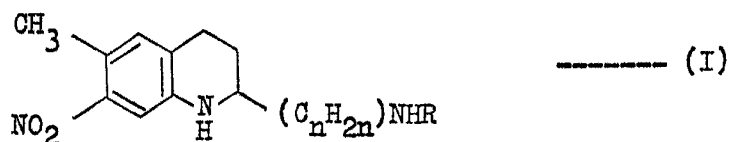
## Memoria Descriptiva

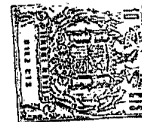
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-AMINOALQUIL-6-METIL-7-NITRO-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS.

*Solicitante:* PFIZER CORPORATION, entidad panameña, residente en  
Calle 15½, Avenida Santa Isabel, Colón, Panamá.

La presente invención se relaciona con la preparación de nitroquinolinas y en particular con la preparación de 2-aminoalquil-6-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas de fórmula general:

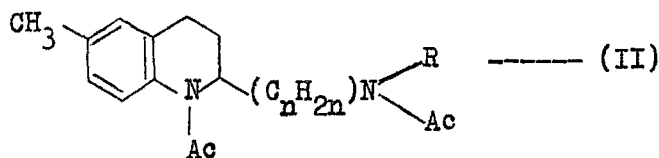




5. en la que R es un grupo alquilo inferior (es decir, un grupo alquilo que contiene hasta 6 átomos de carbono) y n es 1 ó 2, cuyos compuestos son útiles como compuestos esquistosomicidas y también como intermediarios para la producción de los correspondientes compuestos en los cuales el grupo 6-metilo está sustituido por un grupo 6-hidroximetilo, los cuales son también útiles como compuestos esquistosomicidas. Ambos compuestos 6-metilo y 6-hidroximetilo de fórmula (I) constituyen el objeto de la Patente británica No. 1.166.538.

10. De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) se preparan a partir de los derivados N,N'-diacilo de los correspondientes compuestos 7-desnitro por nitración de los mismos y ulterior separación de los dos grupos acilo. De este modo, el proceso de la invención comprende nitrar un compuesto de fórmula:

15.



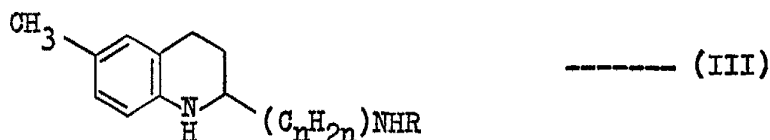
20. en la que Ac es un grupo acilo, como más adelante se define, para formar el derivado 7-nitro del mismo e hidrolizar entonces este último, en presencia de ácido, para separar los grupos acilo y formar así un compuesto de fórmula (I) como producto.

25. Un grupo acilo se define como un grupo alcanilo inferior, alcanosulfonilo inferior o arilsulfonilo, siendo el grupo alquilo inferior en el primer y segundo grupo de cadena recta o ramificada y conteniendo hasta 6 átomos de carbono y siendo el grupo arilo del tercer grupo un grupo fenilo insus-



tituido o sustituido.

El compuesto diacilico de fórmula (II) se prepara facilmente acilando un compuesto de fórmula:



5. por medios convencionales, empleando un exceso de agente acilante, es decir, más de dos equivalentes, en un disolvente adecuado, por ejemplo, agente acilante adicional o un disolvente inerte, tal como cloruro de metileno. El agente acilante más conveniente es cloruro de acilo, proporcionando un compuesto de fórmula (II) en la que Ac es  $\text{CH}_3\text{CO}$ , pero pueden usarse igualmente otros agentes acilantes, por ejemplo, anhídridos acético, propiónico o butírico, cloruros de propionilo o butirilo, o cloruros de metano, benceno o p-toluenosulfonilo. Los materiales de partida de fórmula (III) se describen en la citada Patente británica No. 1.166.538.
- 10.
- 15.

El compuesto diacilico de fórmula (II) se recupera por medios convencionales empleados para un compuesto ligeramente básico, por ejemplo, mezclando la mezcla de reacción con agua, basificando, extractando el compuesto en un disolvente inerte, por ejemplo dicloruro de metileno, cloroformo o éter dietílico, y separando el disolvente por evaporación.

20.

El compuesto de fórmula (II) puede nitrarse entonces de forma convencional disolviendo el compuesto en ácido sulfúrico concentrado y añadiendo una mezcla de ácido nítrico fumante y ácido sulfúrico concentrado, mantenida a una baja temperatura, por ejemplo,  $-20$  a  $30^\circ\text{C}$  y preferiblemente por debajo de  $2^\circ\text{C}$ , mediante un enfriamiento eficaz. Después de agitar

25.



5. a baja temperatura, por ejemplo 0°C, durante un tiempo suficiente para completar la reacción, esta última se diluye mediante adición cuidadosa a una mezcla de hielo-agua y el producto se extracta de nuevo en un disolvente adecuado, por ejemplo, cloruro de metileno, y se recupera por evaporación el disolvente.

10. Sin embargo, como un método alternativo, el ácido sulfúrico concentrado puede ser reemplazado parcialmente por sulfolano (tetrametilensulfona) como disolvente inerte para los reactantes, reduciendo de este modo la cantidad de ácido sulfúrico que se ha de emplear y que se ha de diluir ulteriormente antes de la extracción con disolvente del producto.

15. La etapa final de separación de los grupos acilo, para obtener el producto deseado de fórmula (I), puede conseguirse simplemente disolviendo el producto de la etapa de nitración en ácido mineral acuoso, calentando durante un periodo suficiente (por ejemplo, varias horas a 80 - 100°C) para completar la hidrólisis y basificando la solución con álcali acuoso. El producto se extracta entonces en un disolvente adecuado, por ejemplo, dicloruro de metileno o metilisobutilcetona y se recupera por evaporación del disolvente. El producto puede convertirse entonces en una sal adecuada, si se desea, por ejemplo el sulfato o metanosulfonato, y purificarse si es necesario por recristalización.

25. El proceso de la presente invención posee numerosas ventajas con respecto al proceso de preparación de los compuestos de fórmula (I) por nitración directa de compuestos de fórmula (III), descrito en la Patente británica No. 1.166.538. Además del hecho de que el producto de nitración de un compuesto diacílico de fórmula (II) es mucho menos básico y por

30.

5. consiguiente mucho más fácil de recuperar (por ejemplo por simple extracción con disolvente) de una solución acídica de un compuesto de fórmula (III), se ha descubierto inesperadamente que la proporción del compuesto 7-nitro deseado al isómero 5-nitro indeseado es mucho más elevada (por ejemplo de 9 a 1 aproximadamente) cuando se utiliza el proceso de la invención, que la encontrada cuando se utiliza el proceso directo (por ejemplo 3,5 a 1 aproximadamente). Esto es de una importancia particular ya que se reduce la cantidad de purificación que es necesaria ulteriormente para reducir el contenido de isómero 5-nitro a un nivel aceptable.

10.

Deberán tomarse las debidas precauciones, cuando se utiliza sulfolano en la etapa de nitración, para no reducir la concentración de ácido sulfúrico a un nivel demasiado bajo, puesto que en ausencia completa de ácido sulfúrico puede formarse algún isómero 8-nitro.

15.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos, en los cuales se describe la preparación de 2-isopropilaminometil-6-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

20.

EJEMPLO 1

(A) Se disuelven 67,5 g (0,309 moles) de 2-isopropilaminometil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina como la base libre en 339 ml (3,08 moles) de anhídrido acético y se calienta bajo reflujo durante 2 horas. La solución resultante se enfría por debajo de 40°C, se vierte en 700 ml de agua, se basifica con 550 ml de solución de hidróxido sódico al 46 % p/p, se enfría por debajo de 30°C y se extracta con cloruro de metileno (2 x 300 ml). El disolvente se separa de los extractos combinados de cloruro de metileno por destilación a presión reducida, para dar 93,5 g de N,N'-diacetil-2-isopropilamino-

25.

30.



metil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina como un aceite marrón residual que solidifica tras el reposo.

5. (B) Se disuelven 30,6 g del producto de (A) en 300 ml de ácido sulfúrico concentrado y se enfría a 0°C. En un periodo de 40 minutos, se añade gota a gota 5,1 ml (7,55 g) de una mezcla de ácido nítrico fumante de densidad 0,5 y 40 ml de ácido sulfúrico concentrado, manteniendo la temperatura en 0°C ± 2°C. Una vez completa la adición, la mezcla se agita a 0°C durante 4 horas más y se añade a una mezcla de hielo y agua (900 ml). La mezcla se enfría por debajo de 30°C y se extracta con cloruro de metileno (2 x 200 ml). La evaporación del disolvente in vacuo proporciona una mezcla de 31,7 g de N,N'-diacetil-2-isopropilaminometil-6-metil-(7- y 5-nitro)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas como un aceite rojo oscuro que solidifica tras el reposo y que contiene los isómeros 7- y 5-nitro en una relación de 9 a 1.
- 10.
- 15.
20. (C) Se disuelven 30,9 g del producto de (B) en 300 ml de ácido clorhídrico 6N y se calienta a 85-95°C durante 5 horas y media. La solución resultante se añade cuidadosamente, mientras está todavía caliente, a 165 ml de solución de hidróxido sódico al 46 % p/p. Después de enfriar a una temperatura por debajo de 30°C, el producto se extracta con cloruro de metileno (2 x 120 ml). El disolvente se separa del extracto orgánico por evaporación in vacuo para dar una mezcla de 23,3 g de 2-isopropilaminometil-6-metil-(7- y 5-nitro)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas como un aceite marrón. Este se disuelve en 163,1 ml de acetona y se trata con 4,66 ml de ácido sulfúrico concentrado por adición gota a gota. El sólido resultante se recoge por filtración y se lava con 12 ml de acetona para
- 25.
30. dar 23,8 g de sulfato de 2-isopropilaminometil-6-metil-7-nitro-



1,2,3,4-tetrahydroquinolina, después de secar a 40°C in vacuo durante 16 horas, conteniendo ahora el producto menos de 3 % del isómero 5-nitro.

EJEMPLO 2

5. (A) Se disuelven 87,2 g (0,40 moles) de 2-isopropilaminometil-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina como la base libre en 440 ml de cloruro de metileno y se añaden gota a gota, en 20 minutos, 114 ml (1,21 moles) de anhídrido acético. Durante la adición, la temperatura de la solución incrementa
10. gradualmente hasta la temperatura de reflujo y la reacción se mantiene a reflujo durante 1 hora más. La solución se vierte en 200 g de hielo, se agita durante 1 hora y se basicifica con 150 ml de solución de hidróxido sódico al 40 % p/p. Se separa la fase orgánica, se lava la fase acuosa con 150 ml
15. de cloruro de metileno y los extractos orgánicos combinados se concentran bajo presión reducida, añadiéndose gradualmente al producto, durante la etapa de concentración, 180 ml de sulfolano.
- (B) A la solución en sulfolano de N,N'-diacetil-2-isopropilaminometil-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina así obtenida, se añaden lentamente 362,4 ml de ácido sulfúrico concentrado, con agitación y enfriamiento, en un periodo de 20 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. La solución se enfría a 0°C y se añade gota a gota, a 0°C, en
20. 20 minutos, una mezcla de 20,16 ml de ácido nítrico fumante y 160 ml de ácido sulfúrico concentrado. Una vez completa la adición, la mezcla se agita durante 4 horas más a 0°C y se vierte entonces en 1.200 g de hielo y se extracta con cloruro de metileno (3 x 500 ml). Los extractos combinados de cloruro
25. de metileno se evaporan a un aceite móvil que consiste en
- 30.

una mezcla (en solución en sulfolano) de N,N'-diacetil-2-isopropilaminometil-6-metil-(7- y 5-nitro-)1,2,3,4-tetrahidroquinolinas en una relación de 9 a 1 (peso total 345 g), que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5. (C) Se disuelve el producto de (B) en 1.348 ml de ácido clorhídrico 6N y se calienta a 85 - 95°C durante 5,5 horas. La solución resultante se alcaliniza por la adición cuidadosa de 800 ml de solución de hidróxido sódico al 46 % p/p, se enfría y se extrae con metilisobutilcetona (2 x 530 ml). Los
10. extractos se evaporan bajo presión reducida para dar un aceite marrón. El producto, que aún contiene sulfolano, se disuelve en 1,04 litros de acetona y se convierte a su sal metanosulfonato por la adición gota a gota de 38,4 g de ácido metanosulfónico en 104 ml de acetona. El sólido resultante se recoge
15. por filtración y se lava con acetona para producir 83,2 g de metanosulfonato de 2-isopropilaminometil-6-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina después de secar, conteniendo ahora el producto menos de 3 % del isómero 5-nitro.

EJEMPLO 3

20. (A) Se añaden 47,1 ml de cloruro de acetilo, con enfriamiento y agitación, en 15 minutos, a una mezcla de dos fases de 124,2 g de difosfato de 2-isopropilaminometil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 90 ml (56 % p/p) de solución acuosa de hidróxido potásico y 62,1 g de carbonato de potasio
25. en 372 ml de agua y 273 ml de cloruro de metileno, manteniendo la temperatura entre 20 y 30°C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos más a 20 - 30°C, se separa la fase orgánica, se lava la fase acuosa con 25 ml de cloruro de metileno y los extractos orgánicos combinados se concentran bajo
30. presión reducida, añadiéndose gradualmente a la solución



del producto, durante la etapa de concentración, 136 ml de sulfolano.

- (B) La solución en sulfolano de N,N'-diacetil-2-isopropilaminometil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina así obtenida, se añade lentamente a 272 ml de ácido sulfúrico concentrado, con agitación y enfriamiento, en un periodo de 15 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. La solución se enfría a 0°C y se añade gota a gota, a 0°C, en 20 minutos, una mezcla de 15 ml de ácido nítrico fumante y 120 ml de ácido sulfúrico concentrado. Una vez completa la adición, la mezcla se agita durante 30 minutos más a 0°C y se vierte entonces sobre 885 g de hielo y 249 ml de agua, y se extracta con cloruro de metileno (3 x 400 ml). Los extractos combinados de cloruro de metileno se evaporan a un aceite móvil que consiste en una mezcla (en solución en sulfolano) de N,N'-diacetil-2-isopropilaminometil-6-metil-(7- y 5-nitro)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas en la relación de 9 a 1 (peso total 246 g), que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- (C) El producto de (B) se calienta a reflujo, durante 1,5 horas, con 300 ml de ácido sulfúrico 9N. La mezcla de reacción se enfría, se alcaliniza (pH 10) mediante la adición cuidadosa de una solución acuosa concentrada de hidróxido amónico y se extracta con cloruro de metileno (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos se evaporan bajo presión reducida para dar un aceite marrón. El producto, que aún contiene sulfolano, se disuelve en 760 ml de acetona y se convierte a su sal metanosulfonato por la adición gota a gota de 27,8 g de ácido metanosulfónico en 76 ml de acetona. El sólido resultante se recoge por filtración, se lava con acetona y se seca para dar 62 g de metanosulfonato de 2-isopropilaminometil-6-metil-7-



nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. El producto contiene menos de 2 % del isómero 5-nitro.

5. El producto de cada uno de estos ejemplos puede convertirse entonces al correspondiente compuesto 2-hidroximetilo, por ejemplo, por oxidación microbiológica, tal y como se describe en la Patente británica No. 1.166.538. El compuesto 6-hidroximetilo, conocido ahora como oxamniquina, es una droga anti-esquistosomal valiosa.

10. Aunque los ejemplos anteriores se han descrito para la producción de un compuesto de fórmula (I) en la cual R es un grupo isopropilo y n es 1, pueden adaptarse igualmente a la producción de compuestos en donde n es 2 o en donde R es un grupo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo, pentilo o hexilo. Además, en lugar de emplear anhídrido acético o cloruro de acetilo como agente acilante, se pueden usar igualmente otros agentes acilantes, por ejemplo los ya mencionados anteriormente.

N O T A

=====

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 3068/73 de 20 de enero de 1.973, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR

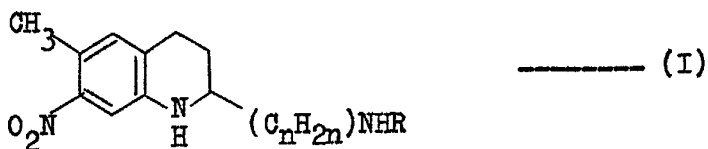
25. 2-AMINOALQUIL-6-METIL-7-NITRO-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS; ca

30.

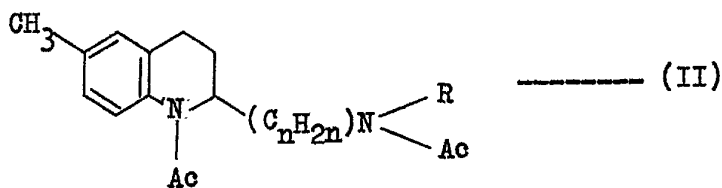


racterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar 2-aminoalquil-6-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, de fórmula general:



5. en la que R es un grupo alquilo inferior, tal como un grupo alquilo con hasta 6 átomos de carbono, y n es 1 ó 2; caracterizado porque comprende nitrar un compuesto de fórmula:



10. en la que Ac es un grupo acilo, para formar el derivado 7-nitro del mismo; e hidrolizar este último, en presencia de un ácido, para separar los grupos acilo, aislándose como producto un compuesto de fórmula (I).

15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la nitración se efectúa añadiendo una mezcla de ácido nítrico fumante y ácido sulfúrico concentrado, mantenida a una baja temperatura, a una solución del compuesto de fórmula (II) en ácido sulfúrico concentrado, y agitando la mezcla de reacción a una baja temperatura durante varias horas, hasta que la reacción se ha completado sustancialmente.

20. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el ácido sulfúrico concentrado se reemplaza parcialmente por sulfolano como disolvente inerte para los



reactantes.

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto de la etapa de nitración se disuelve en ácido mineral acuoso, se calienta la solución durante un periodo de tiempo suficiente para completar la hidrólisis y se basifica entonces con álcali acuoso, tras lo cual el producto se extrae de la mezcla de reacción en un disolvente adecuado y se recupera por evaporación el disolvente.

10. 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el disolvente de la extracción es dicloruro de metileno o metilisobutilcetona.

15. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el producto final de fórmula (I) se convierte a una sal de adición de ácido, preferentemente, al sulfonato o metanosulfonato.

7.- Procedimiento para preparar 2-aminoalquil-6-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 ENE. 1974

PFIZER CORPORATION.

L. GOMEZ ACEBO Y MODEY  
F. P. Firmado: L. Gómez Fernández