

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 431**

51 Int. Cl.:

C07D 215/38 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 5/10 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2012 PCT/EP2012/075810**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13087932**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2012 E 12801745 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2791116**

54 Título: **Acoplador con estructura de 7-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, composición colorante que lo comprende, procedimientos y usos**

30 Prioridad:

16.12.2011 FR 1161795
10.01.2012 US 201261584983 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.09.2018

73 Titular/es:

L'ORÉAL (100.0%)
14, rue Royale
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

FADLI, AZIZ

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 681 431 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Acoplador con estructura de 7-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, composición colorante que lo comprende, procedimientos y usos

5 El objeto de la presente solicitud son derivados específicos de 7-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, el uso de los mismos para teñir fibras queratínicas, en particular fibras queratínicas humanas tales como el cabello, las composiciones colorantes que comprenden tales 7-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, y también los procedimientos y dispositivos que usan estas tetrahidroquinolinas.

10 Es práctica conocida cómo teñir fibras queratínicas, y especialmente cabello humano, con composiciones colorantes que contienen precursores de colorantes de oxidación, generalmente denominados bases de oxidación, tales como orto- o para-fenilendiaminas, orto- o para-aminofenoles y compuestos heterocíclicos. Estas bases de oxidación son compuestos incoloros o débilmente coloreados que, cuando se combinan con productos oxidantes, son capaces de producir compuestos coloreados mediante un proceso de condensación oxidativa.

15 También se sabe que los tonos obtenidos con estas bases de oxidación se pueden variar combinándolas con acopladores o modificadores de la coloración, seleccionándose estos últimos más particularmente de meta-diaminobencenos aromáticos, meta-aminofenoles, meta-difenoles y ciertos compuestos heterocíclicos tales como compuestos indólicos.

La variedad de las moléculas usadas como bases de oxidación y acopladores permite que se obtenga una paleta rica de colores.

20 La coloración "permanente" obtenida por medio de estos colorantes de oxidación debe satisfacer además un cierto número de requisitos. De este modo, no debería tener ningún inconveniente toxicológico, debería permitir que se obtuviesen tonos de la intensidad deseada, y debería mostrar una buena resistencia a agentes externos tales como la luz, el mal tiempo, el lavado, los tratamientos de ondulación permanente, la sudoración y la fricción.

25 Los colorantes también son necesarios para cubrir cabellos blancos, y para que sean lo menos selectivos posibles, es decir, para producir las diferencias más pequeñas posibles en la coloración a lo largo de un único mechón de fibra queratínica, que en general tiene una sensibilidad (es decir, daño) que difiere entre su extremo y su raíz.

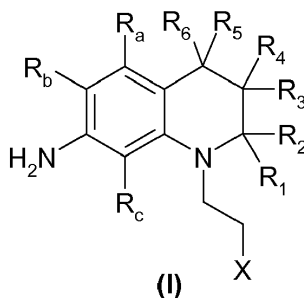
Las bases de oxidación heterocíclicas hacen posible obtener una paleta amplia de colores, pero sus combinaciones con acopladores convencionales carecen algunas veces de homogeneidad y cromaticidad, y a menudo existe una considerable selectividad.

30 Ciertos derivados de 7-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina son conocidos como colorantes para poliésteres (documento DE 2941512). Otros derivados se han usado para su aplicación terapéutica (véanse, por ejemplo: modulador del receptor de vainilloides: documento WO 2003/068749; antagonistas de los receptores 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, HT_{1D}: documento WO 98/47868; modulador del receptor de capsaicina: documento WO 2005/023807, inhibidor de NO: documento US20080234237, y agonista o antagonista del receptor de CCR5: documento WO 00/06146).

35 En la tinción del cabello, es práctica conocida el uso de derivados de 7-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina como acopladores (documento WO 2008/025240). No obstante, las coloraciones obtenidas con estos acopladores no siempre son satisfactorias. De hecho, ya sea en términos de solubilidad, de absorción de color, de cromaticidad, de solidez, de persistencia (al lavado, al mal tiempo, a la luz) y/o de selectividad del color ("homogeneidad" del color de la raíz/extremo), estos acopladores no siempre dan la satisfacción al usuario.

40 Estos problemas técnicos se han resuelto mediante el uso de acopladores heterocíclicos específicos, que son derivados de 7-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina de fórmula (I), para teñir fibras queratínicas tales como el cabello;

compuesto de fórmula (I) y también sus sales con un ácido o base orgánicos o inorgánicos, sus isómeros ópticos o geométricos y/o sus solvatos, tales como los hidratos:

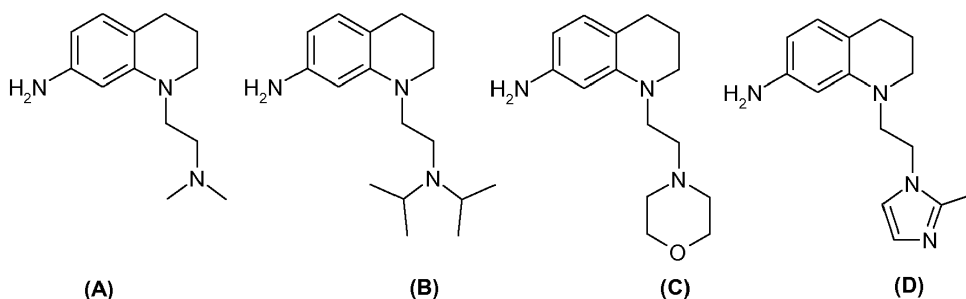


fórmula (I) en la que:

- 5 • R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o halógeno; un radical alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, preferiblemente con un único grupo hidroxilo; un radical carboxilo; un radical alcoxi (C_1-C_6)carbonilo $-C(O)-O-R$, representando R un radical alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado; un radical alquilcarbonilo $-O-C(O)-R$, siendo R como se define previamente; preferiblemente, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo de C_1-C_4 ; incluso más ventajosamente, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son idénticos y representan un átomo de hidrógeno;
- R_a, R_b y R_c , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo hidrógeno o de halógeno, o un radical alquilo de C_1-C_6 ; preferiblemente, R_a, R_b y R_c son idénticos y representan un átomo de hidrógeno;
- 10 • X representa i) un radical amino $-NT_1T_2$, ii) un radical aminoalquilamino $-N(T_3)-L-NT_1T_2$, o iii) un radical oxialquilamino $-O-L-NT_1T_2$;
- T_1 y T_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un radical alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo, preferiblemente con un único grupo hidroxilo;
- 15 • o también, T_1 y T_2 forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado (no catiónico) que comprende 5 a 7 miembros, uno de cuyos miembros puede ser un heteroátomo escogido de O, S y N ; siendo posible que dicho heterociclo esté opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado o hidroxialquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado;
- T_3 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo, preferiblemente con un único grupo hidroxilo;
- 20 • L representa una cadena a base de hidrocarburo de alquileo de C_1-C_{10} lineal o ramificada, saturada, opcionalmente sustituida con uno o más radicales hidroxilo, preferiblemente con un único grupo hidroxilo.

Un objeto de la invención es también un procedimiento para teñir fibras queratínicas usando los compuestos de fórmula (I) como se definen previamente.

- 25 Un objeto de la invención es también nuevos acopladores heterocíclicos que son derivados de 7-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina de fórmula (I) como se definen previamente, entendiéndose que los compuestos de fórmula (I) no pueden representar los siguientes compuestos (A), (B), (C) o (D):



- 30 Un objeto de la invención es también un procedimiento para sintetizar nuevos compuestos de fórmula (I), y también una composición cosmética que comprende los compuestos de fórmula (I) como se definen previamente, con la excepción de los compuestos (A), (B), (C) y (D) como se definen previamente.

Un objeto de la invención es también un kit o dispositivo de múltiples compartimentos que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) como se define previamente.

- 35 Los acopladores según la invención dan como resultado un amplio intervalo de colores en la tinción por oxidación. Estos acopladores hacen posible en particular expandir el intervalo de colores a la vez que mejoran la inocuidad de los acopladores de la tinción por oxidación. Además, estos derivados de 7-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina hacen posible obtener coloraciones en tonos variados, en particular oscuro, natural, oscuro natural, poderoso y tonos cromáticos.

Estas coloraciones también son apenas selectivas, y son persistentes; soportan bien los diversos ataques que pueden experimentar las fibras.

- 40 Estos acopladores heterocíclicos exhiben, además, una solubilidad elevada, lo que permite una absorción satisfactoria del color.

Otras características, aspectos, sujetos y ventajas de la presente invención surgirán incluso más claramente al leer la descripción y los ejemplos que siguen.

En el texto aquí más abajo, excepto que se indique de otro modo, los límites de un intervalo de valores están incluidos en ese intervalo, especialmente las expresiones “entre” y “que oscila de ... a ...”.

En el texto aquí más abajo, la expresión “al menos un” es equivalente a la expresión “uno o más”.

Compuesto de fórmula (I)

- 5 La presente invención se refiere a derivados de 7-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina de fórmula general (I) como se definen previamente, y también a sus sales con un ácido o base orgánicos o inorgánicos, a sus isómeros ópticos o geométricos y/o a sus solvatos tales como los hidratos.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender un radical heterocíclico. A título de ejemplo de un radical heterocíclico de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado, uno de cuyos miembros puede ser un heteroátomo escogido de O, S o N, se puede hacer mención de anillos de imidazol, piridina, piperazina, pirrolidina, morfolina, pirimidina, tiazol, bencimidazol, benzotiazol, oxazol y benzotriazol, y pirazoles, triazoles, benzoxazoles y piperidinas.

Según un modo particular de la invención, los compuestos de fórmula (I) son tales que X representa i) un radical amino $-NT_1T_2$.

15 En particular, T_1 y T_2 representan, independientemente entre sí, un radical alquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo, preferiblemente con un hidroxilo, o también, T_1 y T_2 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un heterociclo escogido de imidazol, piridina, piperazina, pirrolidina, morfolina, pirimidina, bencimidazol y piperidina; estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo de C_1-C_4 o hidroxialquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado.

Preferiblemente, T_1 y T_2 representan independientemente un radical alquilo de C_1-C_4 lineal, tal como metilo o etilo.

20 Según un modo particular de la invención, el radical X representa un radical amino $-NT_1T_2$ formando juntos T_1 y T_2 , con el átomo de nitrógeno que los porta, un heterociclo (no catiónico) escogido de imidazol, piperazina, pirrolidina, morfolina y piperidina; estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo de C_1-C_4 o hidroxialquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado; preferiblemente, cuando T_1 y T_2 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo (no catiónico), este heterociclo se escoge de 4-metilpiperazino, imidazol, pirrolidino, piperidino y morfolino.

25 Según otro modo particular de la invención, los compuestos de fórmula (I) son tales que X representa ii) un radical $-N(T_3)-L-NT_1T_2$.

En particular, tomados juntos o separadamente,

- 30 - T_1 y T_2 representan independientemente un radical alquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo, preferiblemente con un hidroxilo, y/o T_3 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado; o
- 35 - T_1 y T_2 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo escogido de imidazol, piridina, piperazina, pirrolidina, morfolina, pirimidina, bencimidazol y piperidina; estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo de C_1-C_4 o hidroxialquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado; y/o
- L representa una cadena a base de hidrocarburo de alquileo de C_1-C_6 lineal, saturada, opcionalmente sustituida con uno o más radicales hidroxilo, preferiblemente con un hidroxilo.

Más particularmente, según esta variante,

- 40 - T_1 y T_2 representan independientemente un radical alquilo de C_1-C_4 lineal, tal como metilo o etilo; o también
- T_1 y T_2 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un heterociclo (no catiónico) escogido de imidazol, piperazina, pirrolidina, morfolina y piperidina; estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo de C_1-C_4 o hidroxialquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado; preferiblemente, cuando T_1 y T_2 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo (no catiónico), este heterociclo se escoge de 4-metilpiperazino, imidazol, pirrolidino, piperidino y morfolino;
- 45 - T_3 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de C_1-C_4 lineal, tal como metilo; y/o
- L representa una cadena alquilénica $-(CH_2)_p-$, representando p un número entero inclusivamente entre 1 y 6, preferiblemente $p = 2, 3$ o 4 .

Según otro modo particular de la invención, los compuestos de fórmula (I) son tales que X representa iii) un radical $-O-L-NT_1T_2$.

50 En particular, tomados juntos o separadamente:

- T₁ y T₂ representan independientemente un radical alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo, preferiblemente con un hidroxilo; o
- T₁ y T₂ forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un heterociclo escogido de imidazol, piridina, piperazina, pirrolidina, morfolina, pirimidina, bencimidazol y piperidina; estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo de C₁-C₄ o hidroxialquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado; y/o
- L representa una cadena a base de hidrocarburo de alquileo de C₁-C₆ lineal, saturada, opcionalmente sustituida con uno o más radicales hidroxilo.

Más particularmente, según esta variante,

- T₁ y T₂ representan independientemente un radical alquilo de C₁-C₄ lineal, tal como metilo o etilo; o también
- T₁ y T₂ forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un heterociclo (no catiónico) escogido de imidazol, piperazina, pirrolidina, morfolina y piperidina; estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo de C₁-C₄ o hidroxialquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado; preferiblemente, cuando T₁ y T₂ forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo (no catiónico), este heterociclo se escoge de 4-metilpiperazino, imidazol, pirrolidino, piperidino y morfolino; y/o
- L representa una cadena alquilénica -(CH₂)_p-, representando p un número entero inclusivamente entre 1 y 6, preferiblemente p = 2, 3 o 4.

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de una sal de un ácido o base orgánicos o inorgánicos.

- La expresión "sal de un ácido orgánico o inorgánico" pretende significar más particularmente aquellas escogidas de sales de adición con un ácido cosméticamente aceptable, tales como los agentes acidificantes como se definen aquí en lo sucesivo, por ejemplo las sales derivadas i) de ácido clorhídrico HCl, ii) de ácido bromhídrico HBr, iii) de ácido sulfúrico H₂SO₄, iv) de ácidos alquilsulfónicos: Alk-S(O)₂OH, tales como ácido metilsulfónico y ácido etilsulfónico; v) de ácidos arilsulfónicos: Ar-S(O)₂OH, tales como ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico; vi) de ácido cítrico; vii) de ácido succínico; viii) de ácido tartárico; ix) de ácido láctico; x) de ácido alcoxisulfónicos: Alk-O-S(O)OH, tales como metoxisulfínico y ácido etoxisulfínico; xi) de ácidos ariloxisulfónicos, tales como ácido toluenosulfínico y ácido fenoxisulfínico; xii) de ácido fosfórico H₃PO₄; xiii) de ácido acético CH₃C(O)OH; xiv) de ácido tríflico CF₃SO₃H y xv) de ácido tetrafluorobórico HBF₄. Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) se convierten opcionalmente en sales con ácidos inorgánicos fuertes, tales como HCl, HBr, H₂SO₄ o H₃PO₄, o con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido bencenosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido fórmico, o ácido metanosulfónico.

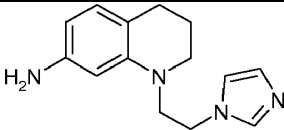
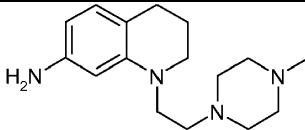
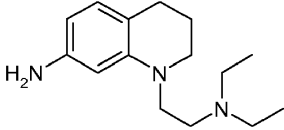
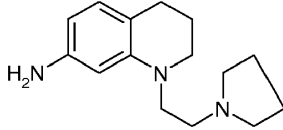
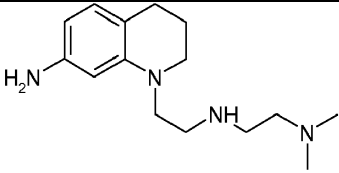
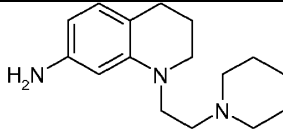
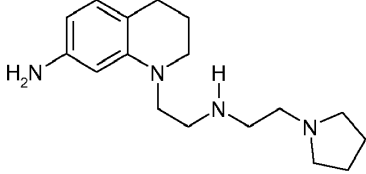
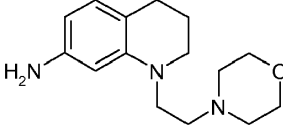
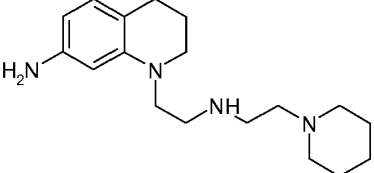
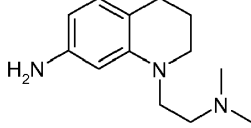
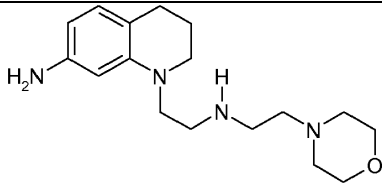
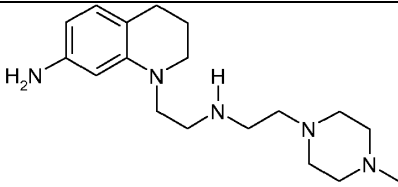
La expresión "sal de una base orgánica o inorgánica" pretende significar más particularmente aquellas escogidas de sales de adición con una base cosméticamente aceptable, tales como los agentes alcalinizantes como se definen más abajo, por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, amoníaco acuoso, aminas o alcanolaminas.

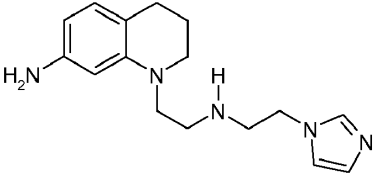
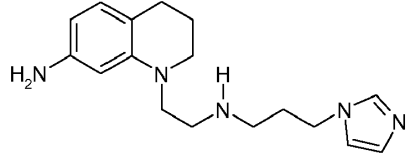
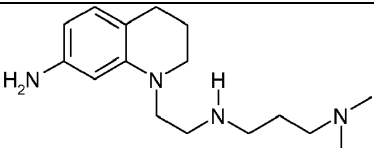
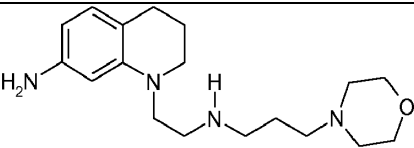
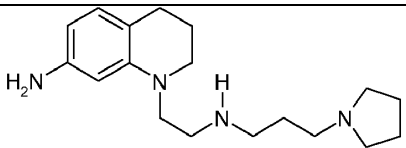
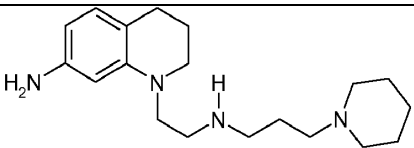
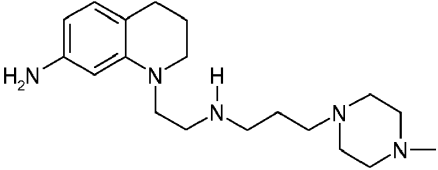
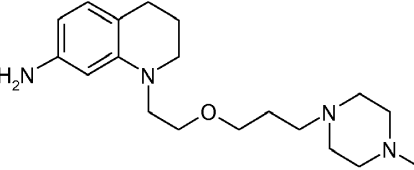
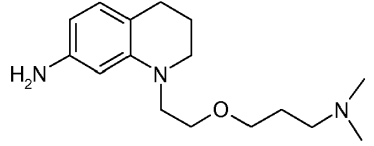
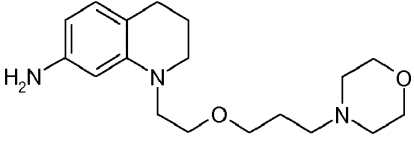
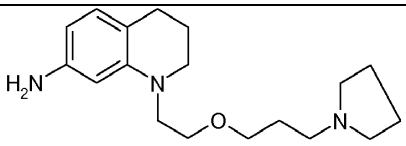
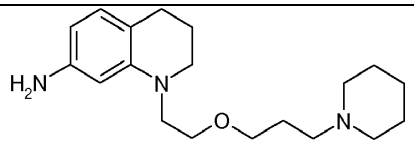
- Los compuestos de fórmula (I) también pueden estar en forma de solvatos, por ejemplo un hidrato o un solvato de un alcohol lineal o ramificado, tal como etanol o isopropanol.

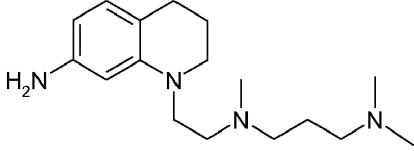
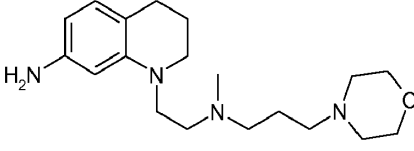
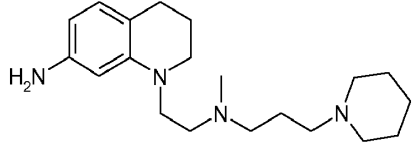
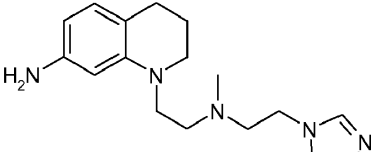
En el contexto de la invención, la expresión "derivado de fórmula (I)" se entiende que significa todas las formas mesoméricas, tautoméricas o isoméricas ópticas.

- Particularmente en el contexto de la invención, los compuestos de fórmula (I) no son catiónicos. En otras palabras, los compuestos de fórmula (I) no portan una carga catiónica permanente, independientemente del medio del pH.

Preferiblemente, las 7-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas de fórmula general (I) usadas para teñir fibras queratínicas se escogen de los siguientes compuestos:

| | |
|--|---|
|  |  |
| 1-[2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil]-1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-amina | 1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-amina |
| 1 | 2 |
|  |  |
| 1-[2-(dietilamino)etil]-1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-amina | 1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-amina |
| 3 | 4 |
|  |  |
| N'-[2-(7-amino-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)etil]- <i>N,N</i> -dimetiletano-1,2-diamina | 1-[2-(piperidin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-amina |
| 5 | 6 |
|  |  |
| 1-(2-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]etil)-1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-amina | 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-amina |
| 7 | 8 o (C) |
|  |  |
| 1-(2-[[2-(piperidin-1-il)etil]amino]etil)-1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-amina | 1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-amina |
| 9 | 10 o (A) |
|  |  |
| 1-(2-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]etil)-1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-amina | 1-(2-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino]etil)-1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-amina |

| | |
|---|---|
| tetrahidroquinolin-7-amina | tetrahidroquinolin-7-amina |
| 11 | 12 |
|  |  |
| 1-(2-[[2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil]amino]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | 1-(2-[[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil]amino]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 13 | 14 |
|  |  |
| <i>N'</i> -[2-(7-amino-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)etil]- <i>N,N</i> -dimetilpropan-1,3-diamina | 1-(2-[[3-(morfolin-4-il)propil]amino]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 15 | 16 |
|  |  |
| 1-(2-[[3-(pirrolidin-1-il)propil]amino]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | 1-(2-[[3-(piperidin-1-il)propil]amino]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 17 | 18 |
|  |  |
| 1-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | 1-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoksi]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 19 | 20 |
|  |  |
| 1-(2-[[3-(dimetilamino)propoksi]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | 1-(2-[[3-(morfolin-4-il)propoksi]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 21 | 22 |
|  |  |

| | |
|--|---|
| 1-{2-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | 1-{2-[3-(piperidin-1-il)propoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 23 | 24 |
|  |  |
| N-[2-(7-amino-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil]-N,N',N'-trimetil-propan-1,3-diamina | 1-(2-{metil[3-(morfolin-4-il)propil]-amino}etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 25 | 26 |
|  |  |
| 1-(2-{metil[3-(piperidin-1-il)propil]amino}etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | 1-(2-{[2-(1H-imidazol-1-il)etil](metil)amino}etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 27 | 28 |

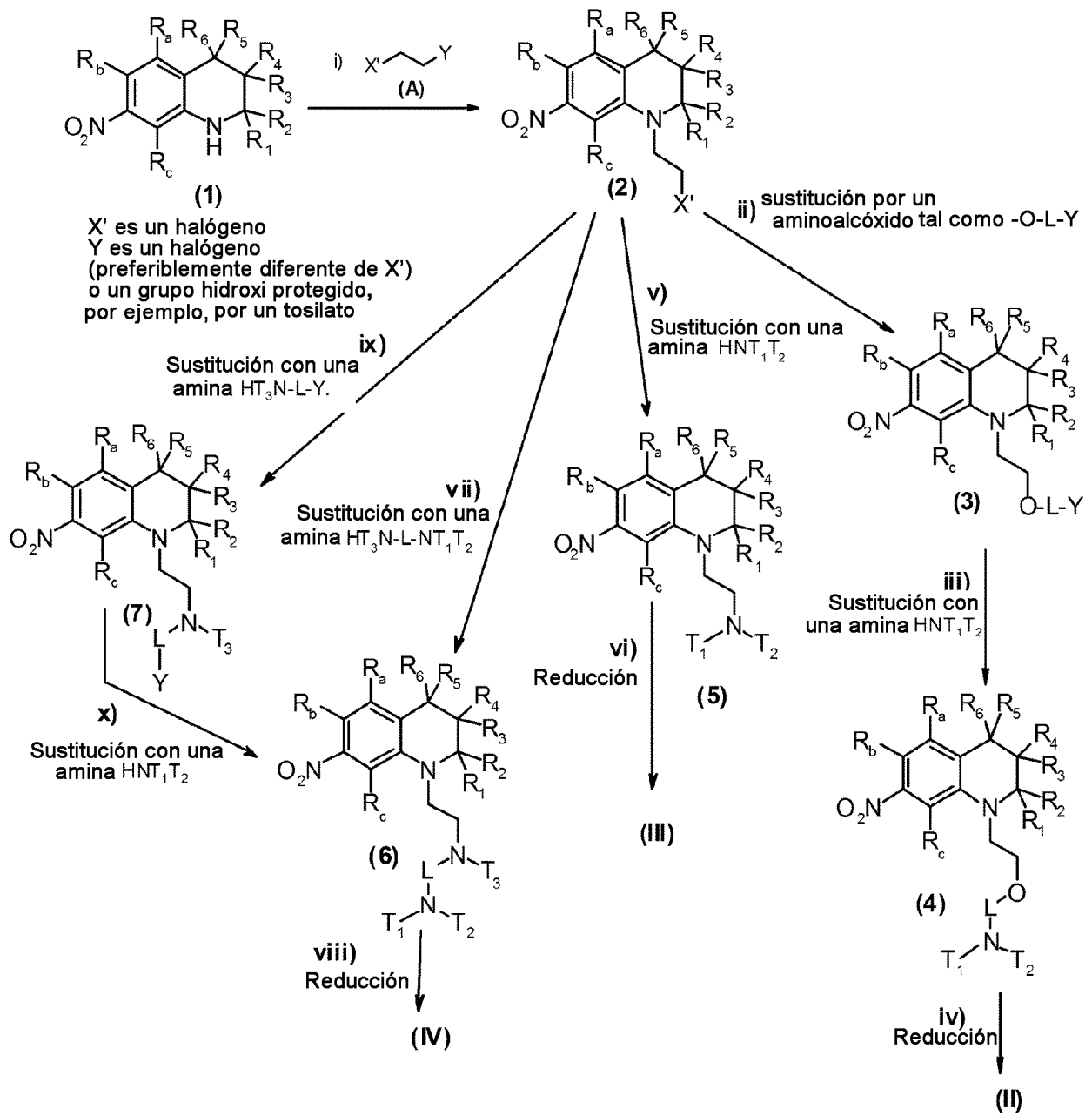
Los compuestos **1** a **28**, y también sus sales con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos, y/o sus solvatos.

Según una variante, los compuestos de fórmula (I) son tales que X representa i) un radical $-NT_1T_2$; los compuestos preferidos son entonces de las fórmulas **1**, **2**, **3**, **4** y **6**.

- 5 Según otra variante, los compuestos de fórmula (I) son tales que X representa ii) un radical $-N(T_3)-L-NT_1T_2$; los compuestos preferidos son entonces de las fórmulas **5**, **7**, **9**, **11**, **12**, **13**, **14**, **15**, **16**, **17**, **18**, **19**, **25**, **26**, **27** y **28**.

Según todavía otra variante, los compuestos de fórmula (I) son tales que X representa iii) un radical $-O-L-NT_1T_2$; los compuestos preferidos son entonces de las fórmulas **20**, **21**, **22**, **23** y **24**.

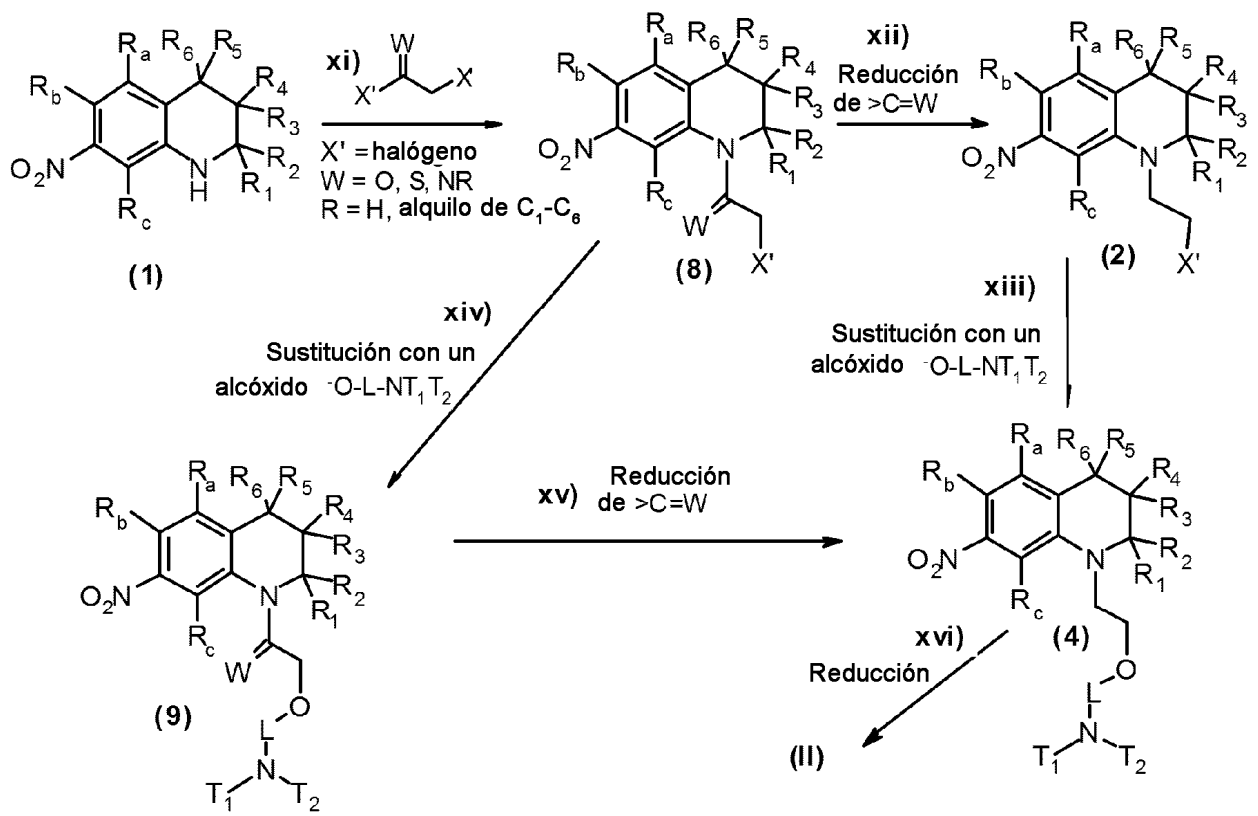
- 10 Según una realización particular, la síntesis de los compuestos de fórmula (I) se puede llevar a cabo según el siguiente esquema (1):



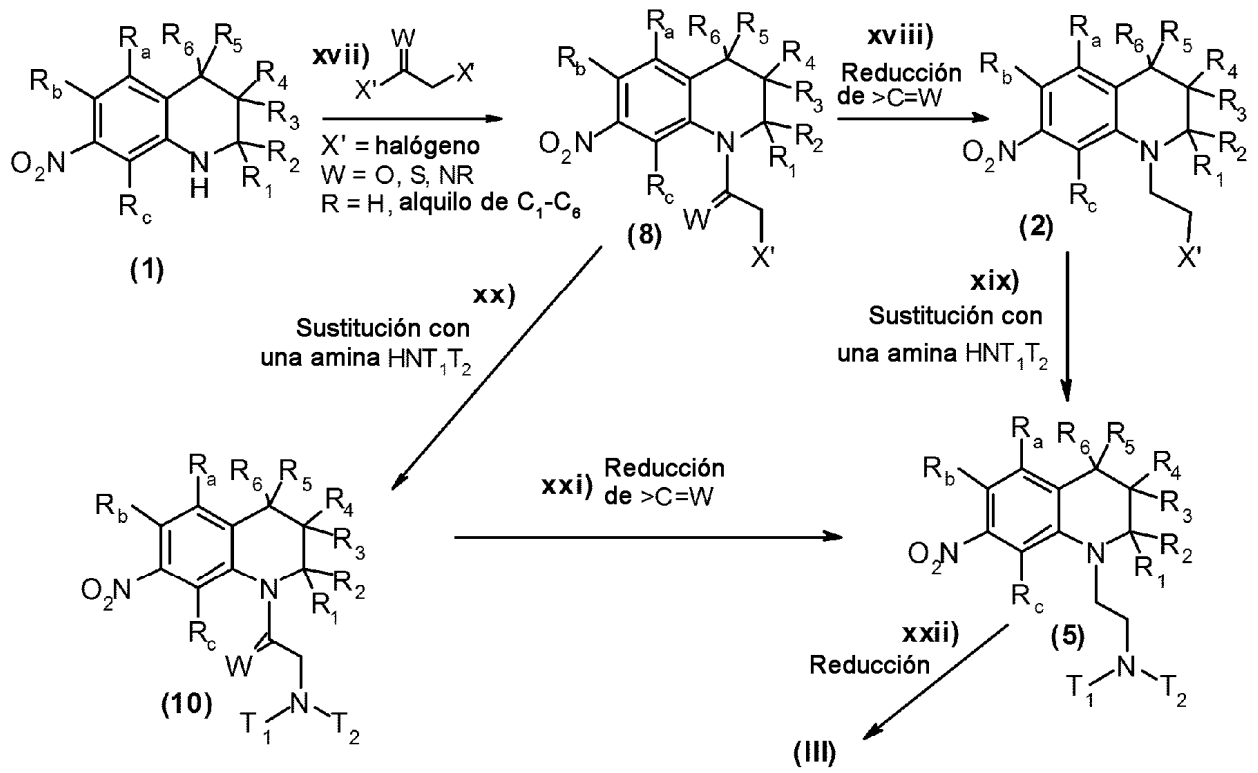
Esquema (1)

Según este esquema de reacción, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula (II), (III) o (IV), que pertenecen a los compuestos de fórmula (I).

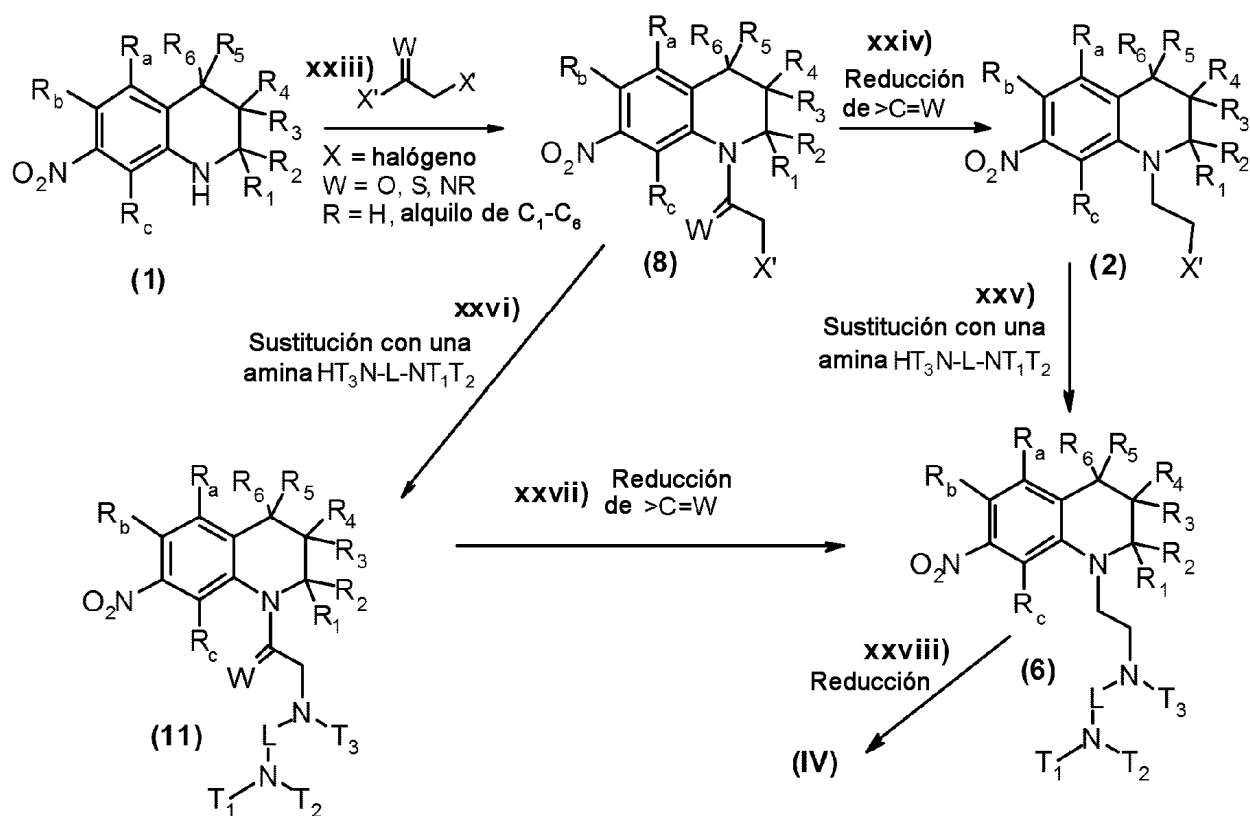
También es posible obtener los compuestos de fórmula (II), (III) y (IV) según los esquemas (2), (3) y (4), respectivamente, a continuación.



Esquema (2)



Esquema (3)



Esquema (4)

Según los esquemas (1) a (4) anteriores, la primera etapa es una reacción convencional de N-sustitución de la 7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1):

- 5 - mediante "alquilación" usando el agente reaccionante (A) $\text{X}'\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Y}$, representando X' e Y , que pueden ser idénticos o diferentes, preferiblemente diferentes, un grupo saliente o nucleóforo tal como un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un grupo hidroxilo protegido tal como mesilato, tosilato o triflato, preferiblemente tosilato (esquema (1), ruta i)), para dar el intermedio (2);

o también

- 10 - mediante "acilación" usando el agente reaccionante $\text{X}'\text{-C(W)-CH}_2\text{-X}'$, representando X' , que puede ser idéntico o diferente, un átomo de halógeno tal como cloro o bromo, representando W un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo NR , representando R un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado, preferiblemente $\text{W} = \text{oxígeno}$, (esquema (2), ruta xi), esquema (3), ruta xvii) y esquema (4), ruta xxiii)), para dar el intermedio (8);

el intermedio (2), que comprende un grupo nucleóforo X' , puede entonces:

- 15 • sufrir sustitución nucleófila con un alcóxido Y-L-O^- , M^+ , con Y como se define previamente y L como se define previamente, y representando M^+ un metal alcalino o un metal alcalino-térreo, tal como Na , K o Li , para dar el intermedio (3) que comprende un grupo nucleóforo Y (esquema (1), ruta ii)), siendo posible que este último sufra sustitución nucleófila con una amina $\text{T}_1\text{T}_2\text{NH}$, con T_1 y T_2 como se definen previamente, para dar el compuesto nitrogenado (4) (esquema (1), ruta iii));
- 20 • o sufrir sustitución nucleófila con un alcóxido $\text{T}_1\text{T}_2\text{N-L-O}^-$, M^+ , con L , M^+ , T_1 y T_2 como se definen previamente, para dar el intermedio (4) (esquema (2), ruta xiii)), para dar el intermedio (3);
- o sufrir sustitución nucleófila con una amina $\text{T}_1\text{T}_2\text{NH}$, con T_1 y T_2 como se definen previamente, para dar el compuesto nitrogenado (5) (esquema (1), ruta v) y esquema (3), ruta xix));
- 25 • o sufrir sustitución nucleófila con una amina $\text{T}_1\text{T}_2\text{N-L-N(T}_3\text{)H}$, con L y T_1 a T_3 como se definen previamente, para dar el compuesto nitrogenado (6) (esquema (1), ruta vii));
- o sufrir sustitución nucleófila con una amina $\text{Y-L-N(T}_3\text{)H}$, con Y , L y T_1 a T_3 como se definen previamente,

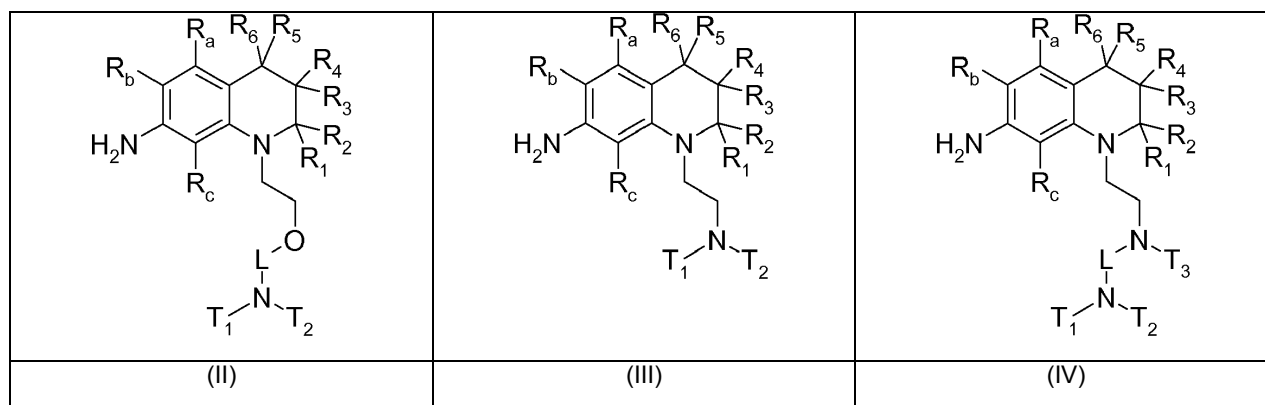
para dar el intermedio **(7)** que comprende un grupo nucleófilo Y (esquema (1), ruta ix)), siendo posible que este último sufra sustitución nucleófila con una amina T_1T_2NH , con T_1 y T_2 como se definen previamente, para dar el compuesto nitrogenado **(6)** (esquema (1), ruta x) y esquema (4), ruta xxv));

el intermedio **(8)**, que comprende un grupo nucleófilo X' , puede entonces:

- 5
- sufrir sustitución nucleófila con un alcóxido $T_1T_2N-L-O^-$, M^+ , con L, M^+ , T_1 y T_2 como se definen previamente, para dar el intermedio **(9)** (esquema (2), ruta xiv));
 - o sufrir sustitución nucleófila con una amina T_1T_2NH , con T_1 y T_2 como se definen previamente, para dar el compuesto nitrogenado **(10)** (esquema (3), ruta xx);
 - o sufrir sustitución nucleófila con una amina $T_1T_2N-L-N(T_3)H$, con L y T_1 a T_3 como se definen previamente, para dar el compuesto nitrogenado **(11)** (esquema (4), ruta xxvi));
- 10
- o se pueden reducir (esquema (2), ruta xii); esquema (3), ruta xviii); esquema (4), ruta xxiv)), mediante reducción convencional, preferiblemente mediante hidrobioración, tal como BH_3 , para dar el compuesto **(2)** como se define previamente;

15 los intermedios **(9)**, **(10)**, y **(11)** se reducen entonces mediante reducción convencional, preferiblemente mediante hidrobioración, tal como con BH_3 , para dar los compuestos **(4)**, **(5)** y **(6)** respectivamente (esquema (2), ruta xv); esquema (3), ruta xxi); esquema (4), ruta xxvii));

los compuestos **(4)**, **(5)** o **(6)** se reducen entonces (esquema (1), rutas iv), vi) y vii); esquema (2), ruta xvi); esquema (3), ruta xxii), esquema (4), ruta xxviii)), mediante reducción convencional, preferiblemente reducción catalítica, para dar los compuestos de fórmula (II), (III) o (IV) que pertenecen a los compuestos de fórmula (I)



20

compuestos (II), (III) y (IV) en los que R_a a R_c , R_1 a R_6 , T_1 a T_3 y L son como se definen previamente.

25 Las etapas de reducción de la función carbonilo, tiocarbonilo, o iminocarbonilo $>C=W$ de los esquemas (2), (3) y (4) se llevó a cabo en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica; se puede hacer mención, por ejemplo, de la hidrobioración, tal como con BH_3 en un disolvente polar o no polar, por ejemplo THF, glima, dioxano o éter dietílico.

30 La reducción del grupo nitro presente en la etapa final de los esquemas de reacción (1) a (4) se lleva a cabo en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica, preferiblemente mediante reducción catalítica, por ejemplo llevando a cabo una reacción de hidrogenación bajo catálisis heterogénea en presencia de Pd/C, Pd(II)/C, Ni/Ra, etc., o como alternativa, llevando a cabo una reacción de reducción con un metal, por ejemplo con cinc, hierro, estaño, etc. (véase *Advanced Organic Chemistry*, 3ª Edición, J. March, 1985, Wiley Interscience and *Reduction in Organic Chemistry*, M. Hudlicky, 1983, Ellis Horwood Series Chemical Science).

Un objeto de la invención es también los intermedios de reacción nitrogenados **(3)**, **(4)**, **(5)**, **(6)**, **(7)**, **(8)**, **(9)**, **(10)** y **(11)** como se definen en los esquemas (1) a (4) anteriores, con R_a a R_c , R_1 a R_6 , T_1 a T_3 y L como se definen previamente.

35 Composición

La presente solicitud también se refiere a una composición colorante cosmética, en particular para teñir fibras queratínicas tales como el cabello, que comprende, en un medio apropiado para la tinción, al menos una 1,2,3,4-tetrahidroquinolina de fórmula general (I) como se define previamente, con la excepción de los compuestos de fórmula (A) a (C) como se definen previamente.

Preferiblemente, la concentración de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina de fórmula general (I) oscila de 0,0001% a 20%, y preferiblemente de 0,005% a 6% en peso con respecto al peso total de la composición.

5 El medio apropiado para teñir comprende generalmente agua o una mezcla de agua y al menos un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, alcoholes inferiores de C₁-C₄ ramificados o no ramificados, tales como etanol e isopropanol; polioles y éteres de poliol, tales como 2-butoxietanol, propilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico y éter monometílico de dietilenglicol, y glicerol, y también alcoholes aromáticos tales como alcohol bencílico o fenoxietanol, y mezclas de los mismos.

10 Ventajosamente, la composición cosmética comprende al menos un adyuvante cosmético escogido del grupo formado por antioxidantes, penetrantes, secuestrantes, fragancias, amortiguadores, dispersantes, tensioactivos, agentes acondicionadores, agentes formadores de película, polímeros, ceramidas, conservantes, nácares u opacificantes, vitaminas o provitaminas.

Los adyuvantes anteriores están presentes generalmente en una cantidad, para cada uno de ellos, que oscila de 0,01% a 20% en peso, con respecto al peso de la composición.

15 La composición también comprende al menos una base de oxidación. Estas bases se pueden escoger en particular de para-fenilendiaminas, bisfenilalquilendiaminas, para-aminofenoles, orto-aminofenoles y bases heterocíclicas, y sus sales de adición.

20 Entre las para-fenilendiaminas, se puede hacer mención más particularmente, a título de ejemplo, de para-fenilendiamina (PPD), para-toluendiamina, 2-cloro-para-fenilendiamina, 2,3-dimetil-para-fenilendiamina, 2,6-dimetil-para-fenilendiamina, 2,6-dietil-para-fenilendiamina, 2,5-dimetil-para-fenilendiamina, N,N-dimetil-para-fenilendiamina, N,N-dietil-para-fenilendiamina, N,N-dipropil-para-fenilendiamina, 4-amino-N,N-dietil-3-metilaniлина, N,N-bis-(β-hidroxi-etil)-para-fenilendiamina, 4-N,N-bis-(β-hidroxi-etil)amino-2-metilaniлина, 4-N,N-bis-(β-hidroxi-etil)amino-2-cloroaniлина, 2-β-hidroxi-etil-para-fenilendiamina, 2-fluoro-para-fenilendiamina, 2-isopropil-para-fenilendiamina, N-(β-hidroxi-propil)-para-fenilendiamina, 2-hidroxi-metil-para-fenilendiamina, N,N-dimetil-3-metil-para-fenilendiamina, N,N-(etil-β-hidroxi-etil)-para-fenilendiamina, N-(β,γ-dihidroxi-propil)-para-fenilendiamina, N-(4'-aminofenil)-para-fenilendiamina, N-fenil-para-fenilendiamina, 2-β-hidroxi-etiloxi-para-fenilendiamina, 2-β-acetilaminoetiloxi-para-fenilendiamina, N-(β-metoxietil)-para-fenilendiamina, 4-aminofenilpirrolidina, 2-tienil-para-fenilendiamina, 2-β-hidroxi-etilamino-5-aminotolueno, 3-hidroxi-1-(4'-aminofenil)pirrolidina, 6-(4-aminofenilamino)hexan-1-ol, N-(4-amino-3-metilfenil)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amina, N-(4-aminofenil)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amina, y las sales de adición de las mismas con un ácido.

30 Entre las para-fenilendiaminas mencionadas anteriormente, se prefieren particularmente para-fenilendiamina, para-toluendiamina, 2-isopropil-para-fenilendiamina, 2-β-hidroxi-etil-para-fenilendiamina, 2-β-hidroxi-etiloxi-para-fenilendiamina, 2,6-dimetil-para-fenilendiamina, 2,6-dietil-para-fenilendiamina, 2,3-dimetil-para-fenilendiamina, N,N-bis-(β-hidroxi-etil)-para-fenilendiamina, 2-cloro-para-fenilendiamina, 2-β-acetilaminoetiloxi-para-fenilendiamina, 2-[(2-[(4-aminofenil)amino]etil)(2-hidroxi-etil)amino]etanol, y las sales de adición de las mismas con un ácido.

35 Entre las bisfenilalquilendiaminas, se puede hacer mención, a título de ejemplo, de N,N'-bis(β-hidroxi-etil)-N,N'-bis(4'-aminofenil)-1,3-diaminopropanol, N,N'-bis(β-hidroxi-etil)-N,N'-bis(4'-aminofenil)etilendiamina, N,N'-bis(4'-aminofenil)tetrametilendiamina, N,N'-bis(β-hidroxi-etil)-N,N'-bis(4-aminofenil)tetrametilendiamina, N,N'-bis(4'-metilaminofenil)tetrametilendiamina, N,N'-bis(etil)-N,N'-bis(4'-amino-3'-metilfenil)etilendiamina y 1,8-bis(2,5-diaminofenoxi)-3,6-dioxaoctano, y las sales de adición de las mismas con un ácido.

40 Entre los para-aminofenoles, se puede hacer mención, a título de ejemplo, de para-aminofenol (PAP), 4-amino-3-metilfenol, 4-amino-3-fluorofenol, 4-amino-2-clorofenol, 4-amino-3-clorofenol, 4-amino-3-hidroxi-metilfenol, 4-amino-2-metilfenol, 4-amino-2-hidroxi-metilfenol, 4-amino-2-metoxi-metilfenol, 4-amino-2-aminometilfenol, 4-amino-2-(β-hidroxi-etilaminometil)fenol, 4-amino-2-fluorofenol, 4-amino-2,6-diclorofenol, 4-amino-6-[(5'-amino-2'-hidroxi-3'-metil)fenil]metil-2-metilfenol, bis[(5'-amino-2'-hidroxi)fenil]metano, y las sales de adición de las mismas con un ácido.

45 Entre los orto-aminofenoles, se puede hacer mención, a título de ejemplo, de 2-aminofenol, 2-amino-5-metilfenol, 2-amino-6-metilfenol y 5-acetamido-2-aminofenol, y las sales de adición de las mismas con un ácido.

Entre las bases heterocíclicas, se puede hacer mención, a título de ejemplo, de derivados de piridina, derivados de pirimidina y derivados de pirazol.

50 Los derivados de piridina incluyen los compuestos descritos, por ejemplo, en las patentes GB 1026978 y GB 1153196, tales como 2,5-diaminopiridina, 2-(4-metoxifenil)amino-3-aminopiridina, 3,4-diaminopiridina, y las sales de adición de las mismas con un ácido.

55 Otras bases de oxidación piridínicas de uso en la presente invención son las bases de oxidación 3-aminopirazolo[1,5-a]piridínicas o sus sales de adición descritas, por ejemplo, en la solicitud de patente FR 2801308. Se puede hacer mención, a título de ejemplo, de pirazolo[1,5-a]pirid-3-ilamina, 2-(acetilamino)pirazolo[1,5-a]pirid-3-ilamina, 2-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirid-3-ilamina, ácido 3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxílico, 2-

metoxipirazolo[1,5-a]pirid-3-ilamina, (3-aminopirazolo[1,5-a]pirid-7-il)metanol, 2-(3-aminopirazolo[1,5-a]pirid-5-il)etanol, 2-(3-aminopirazolo[1,5-a]pirid-7-il)etanol, (3-aminopirazolo[1,5-a]pirid-2-il)metanol, 3,6-diaminopirazolo[1,5-a]piridina, 3,4-diaminopirazolo[1,5-a]piridina, pirazolo[1,5-a]piridin-3,7-diamina, 7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirid-3-ilamina, pirazolo[1,5-a]piridin-3,5-diamina, 5-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirid-3-ilamina, 2-[(3-aminopirazolo[1,5-a]pirid-5-il)(2-hidroxietyl)amino]etanol, 2-[(3-aminopirazolo[1,5-a]pirid-7-il)(2-hidroxietyl)amino]etanol, 3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-5-ol, 3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-4-ol, 3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-6-ol, 3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-7-ol, y las sales de adición de las mismas con un ácido.

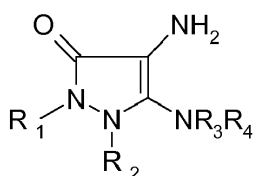
Entre las bases piridínicas que son de uso en la presente invención, también se puede hacer mención de los compuestos descritos en las solicitudes de patente EP 1792903 y EP 1792606, y sus sales de adición.

10 Entre los derivados pirimidínicos, se puede hacer mención de los compuestos descritos, por ejemplo, en las patentes DE 2359399, JP 88-169571, JP 05-63124 y EP 0 770 375 o en la solicitud de patente WO 96/15765, tales como 2,4,5,6-tetraaminopirimidina, 4-hidroxi-2,5,6-triaminopirimidina, 2-hidroxi-4,5,6-triaminopirimidina, 2,4-dihidroxi-5,6-diaminopirimidina, 2,5,6-triaminopirimidina, y las sales de adición de los mismos y las formas tautoméricas de los mismos, cuando existe un equilibrio tautomérico.

15 Entre los derivados pirazolopirimidínicos, se puede hacer mención de los compuestos descritos, por ejemplo, en las solicitudes de patente EP 0847271, EP 0926149 y EP 1147109, y sus sales de adición.

Entre los derivados de pirazol que se pueden mencionar están los compuestos descritos en las patentes DE 3843892, DE 4133957 y en las solicitudes de patente WO 94/08969, WO 94/08970, FR-A-2733749 y DE 19543988, tales como 4,5-diamino-1-metilpirazol, 4,5-diamino-1-(β-hidroxietyl)pirazol, 3,4-diaminopirazol, 4,5-diamino-1-(4'-clorobencil)pirazol, 4,5-diamino-1,3-dimetilpirazol, 4,5-diamino-3-metil-1-fenilpirazol, 4,5-diamino-1-metil-3-fenilpirazol, 4-amino-1,3-dimetil-5-hidrazinopirazol, 1-bencil-4,5-diamino-3-metilpirazol, 4,5-diamino-3-terc-butil-1-metilpirazol, 4,5-diamino-1-terc-butil-3-metilpirazol, 4,5-diamino-1-(β-hidroxietyl)-3-metilpirazol, 4,5-diamino-1-etil-3-metilpirazol, 4,5-diamino-1-etil-3-(4'-metoxifenil)pirazol, 4,5-diamino-1-etil-3-hidroximetilpirazol, 4,5-diamino-3-hidroximetil-1-metilpirazol, 4,5-diamino-3-hidroximetil-1-isopropilpirazol, 4,5-diamino-3-metil-1-isopropilpirazol, 4-amino-5-(2'-aminoetyl)amino-1,3-dimetilpirazol, 3,4,5-triaminopirazol, 1-metil-3,4,5-triaminopirazol, 3,5-diamino-1-metil-4-metilaminopirazol, 3,5-diamino-4-(β-hidroxietyl)amino-1-metilpirazol, y las sales de adición de los mismos.

Como bases de oxidación, también se puede hacer mención de los derivados de diamino-*N,N*-dihidropirazolona de fórmula (V) o una de las sales de adición o solvatos de los mismos:



(V)

30 fórmula (V) en la que:

• R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan:

- un radical alquilo de C_1 - C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste en un radical $-OR_5$, un radical $-NR_6R_7$, un radical carboxi, un radical sulfónico, un radical carboxamido $-C(O)-NR_6R_7$, un radical sulfonamido $-S(O)_2-NR_6R_7$, un heteroarilo, un arilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C_1 - C_4), un hidroxilo, un alcoxi de C_1 - C_2 , un amino, o un (di)alquil (C_1 - C_2)amino;

- un radical arilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1 - C_4), hidroxilo, alcoxi de C_1 - C_2 , amino o (di)alquil (C_1 - C_2)amino;

- un radical heteroarilo de 5- o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados de alquilo (C_1 - C_4) y alcoxi (C_1 - C_2);

40 • R_3 y R_4 también pueden representar un átomo de hidrógeno;

• R_5 , R_6 y R_7 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un radical alquilo de C_1 - C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste en un hidroxilo, un alcoxi de C_1 - C_2 , un carboxamido $-C(O)-NR_6R_9$, un sulfonilo $-S(O)_2-R_8$, un arilo opcionalmente sustituido con un alquilo (C_1 - C_4), un hidroxilo, un alcoxi de C_1 - C_2 , un amino, un (di)alquil (C_1 - C_2)amino; un arilo opcionalmente sustituido con un alquilo (C_1 - C_4), un hidroxilo, un alcoxi de C_1 - C_2 , un amino, o un (di)alquil (C_1 - C_2)amino;

45 • R_6 y R_7 , que pueden ser idénticos o diferentes, también pueden representar un radical carboxamido $-C(O)-NR_8R_9$; un sulfonilo $-S(O)_2-R_8$;

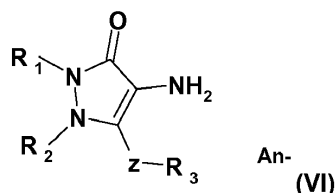
• R_8 y R_9 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo de C_1 - C_4 lineal o ramificado que está opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo o alcoxi de C_1 - C_2 ;

5 • R_1 y R_2 , por un lado, y R_3 y R_4 , por otro lado, pueden formar, con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que contiene 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, radicales amino, (di)alquil (C_1 - C_4)amino, hidroxilo, carboxilo, carboxamido y alcoxi (C_1 - C_2), y radicales alquilo de C_1 - C_4 opcionalmente sustituidos con uno o más radicales hidroxilo, amino, (di)alquilamino, alcoxi, carboxilo o sulfonilo;

10 • R_3 y R_4 también pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 5 o 7 miembros en el que los átomos de carbono pueden estar sustituidos por un átomo de oxígeno o de nitrógeno opcionalmente sustituido.

Estos derivados de diamino-*N,N*-dihidropirazolona se describen, en particular, en la solicitud FR 2866338, y un derivado particularmente preferido es dimetanosulfonato de 2,3-diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona.

15 Las bases de oxidación que también se pueden mencionar incluyen los derivados de diamino-*N,N*-dihidropirazolona de fórmula (VI) o una de las sales de adición o solvatos de los mismos:



fórmula (VI) en la que:

• Z representa independientemente:

- un enlace sencillo covalente,

20 - un radical divalente escogido de un átomo de oxígeno y un radical $-N(R_6)-$, representando R_6 un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de C_1 - C_6 , o R_6 con R_3 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un heterociclo de 5 a 8 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, y aromático o no aromático, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos o grupos escogidos de N, O, S, $-S(O)_2-$, y $-C(O)-$, siendo posible que el heterociclo sea catiónico y/o esté sustituido con un radical catiónico,

25 - un radical divalente $-N^+(R_7)(R_8)-$, representando R_7 y R_8 independientemente un radical alquilo de C_1 - C_6 ; pudiendo el radical alquilo estar sustituido con OH o un alcoxi: $-O$ alquilo (C_1 - C_6),

• R_3 representa:

- un hidrógeno

30 - un radical alquilo de C_1 - C_{10} que está opcionalmente sustituido, siendo posible que el radical alquilo esté interrumpido con un heteroátomo o un grupo escogido de O, N, Si, S, $-S(O)-$ y $-S(O)_2-$,

- un radical alquilo de C_1 - C_{10} , que está sustituido y/o interrumpido con un radical catiónico,

- un halógeno,

- un radical $-SO_3H$,

35 - un anillo de 5 a 8 miembros que está sustituido o no sustituido, saturado, insaturado o aromático, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos o grupos escogidos N, O, S, $-S(O)_2-$ y $-C(O)-$, siendo posible que el anillo sea catiónico y/o esté sustituido con un radical catiónico,

• R_1 y R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan:

40 - un radical alquilo de C_1 - C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más radicales escogidos de un radical OR_5 , un radical $-NR_9R_{10}$, un radical carboxi, un radical sulfónico, un radical carboxamido $-C(O)-NR_9R_{10}$, un radical sulfonamido $-S(O)_2-NR_9R_{10}$, un heteroarilo, un arilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C_1 - C_4), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C_1 - C_2 , un grupo amino, o un grupo (di)alquil (C_1 - C_2)amino;

- un radical arilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1 - C_4), hidroxilo, alcoxi de C_1 - C_2 , amino o (di)alquil (C_1 - C_2)amino;

- un radical heteroarilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales escogidos de alquilo (C₁-C₄) que está monosustituido o polisustituido con el radical OH o un -Oalquilo, o alcoxi (C₁-C₂);

5 R₁ y R₂ pueden formar, con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que contiene 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales escogidos del grupo que consiste en átomos de halógeno, radicales amino, (di)alquil (C₁-C₄)amino, hidroxilo, carboxilo, carboxamido y alcoxi (C₁-C₂), y radicales alquilo de C₁-C₄ que están opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo, amino, (di)alquilamino, alcoxi, carboxilo o sulfonilo, An- representa un anión o un grupo de aniones que hacen posible asegurar la electroneutralidad de los compuestos de fórmula (VI),

10 con la condición de que al menos uno de los grupos Z y R₃ represente un radical catiónico. Estos derivados de diamino-N,N-dihidropirazolona se describen en la patente FR 2927078.

En general, la concentración de la base o bases de oxidación oscila de 0,0001% a 20%, y preferiblemente de 0,005% a 6% en peso, con respecto al peso total de la composición.

La composición según la invención comprende preferiblemente al menos un acoplador de oxidación adicional distinto de las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas de fórmula general (I).

15 Entre estos acopladores de oxidación, se puede hacer mención en particular de metafenilendiaminas, meta-aminofenoles, meta-difenoles, acopladores naftalénicos y acopladores heterocíclicos, y las sales de adición de los mismos.

20 A título de ejemplo, se puede hacer mención de 2-metil-5-aminofenol, 5-N-(β-hidroxietil)amino-2-metilfenol, 6-cloro-2-metil-5-aminofenol, 3-aminofenol, 1,3-dihidroxibenceno (o resorcinol), 1,3-dihidroxi-2-metilbenceno, 4-cloro-1,3-dihidroxibenceno, 2,4-diamino-1-(β-hidroxietil)oxi)benceno, 2-amino-4-(β-hidroxietilamino)-1-metoxibenceno, 1,3-diaminobenceno, 1,3-bis-(2,4-diaminofenoxi)propano, 3-ureidoanilina, 3-ureido-1-dimetilaminobenceno, sesamol, 1-β-hidroxietilamino-3,4-metilendioxi)benceno, α-naftol, 2-metil-1-naftol, 6-hidroxiindol, 4-hidroxiindol, 4-hidroxi-N-metilindol, 2-amino-3-hidroxipiridina, 6-hidroxibenzomorfolina, 3,5-diamino-2,6-dimetoxipiridina, 1-N-(β-hidroxietil)amino-3,4-metilendioxi)benceno, 2,6-bis(β-hidroxietilamino)tolueno, y las sales de adición de los mismos.

25 En general, la concentración del acoplador o acopladores de oxidación oscila de 0,0001% a 20%, y preferiblemente de 0,005% a 6% en peso, con respecto al peso total de la composición.

En general, las sales de adición con un ácido que se pueden usar para las bases de oxidación y los acopladores se escogen en particular de hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, citratos, succinatos, tartratos, lactatos, tosilatos, benzenosulfonatos, fosfatos y acetatos.

30 Preferiblemente, la base de oxidación se escoge de las parafenilén-diaminas tales como PPD, y para-aminofenoles tales como PAP.

35 La composición colorante según la invención puede comprender además uno o más colorantes directos, que se pueden escoger en particular de colorantes nitrobenzénicos neutros, ácidos o catiónicos, azocolorantes directos neutros, ácidos o catiónicos, colorantes directos quinónicos, especialmente antraquinónicos, neutros, ácidos o catiónicos, colorantes directos azínicos, colorantes directos metínicos, azometínicos, triarilmetánicos e indoamínicos, y colorantes directos naturales. La composición según la invención comprende preferiblemente al menos un colorante seleccionado de colorantes directos catiónicos y colorantes directos naturales.

Entre los colorantes directos catiónicos que se pueden usar según la invención, se puede hacer mención de los azocolorantes directos catiónicos descritos en las solicitudes de patente WO 95/15144, WO 95/01772 y EP-714954.

40 Entre estos compuestos, se puede hacer mención muy particularmente de los siguientes colorantes:

- haluro (cloruro) de 1,3-dimetil-2-[[4-(dimetilamino)fenil]azo]-1H-imidazolio,
- haluro (cloruro) de 1,3-dimetil-2-[(4-aminofenil)azo]-1H-imidazolio,
- sal (metilsulfato) de 1-metil-4-[(metilfenilhidrazono)metil]piridinio.

45 Entre los colorantes directos naturales que se pueden usar según la invención, se puede hacer mención de lawsona, juglona, alizarina, purpurina, ácido carmínico, ácido kermésico, purpurogalina, protocatecaldehído, índigo, isatina, curcumina, espinulosina y apigenidina. También se pueden usar extractos o cocimientos que contienen estos colorantes naturales, y en particular extractos o cataplasmas a base de henna.

El colorante o colorantes directos representan, preferiblemente, de 0,001% a 20% en peso, aproximadamente, del peso total de la composición, e incluso más preferiblemente aproximadamente de 0,005% a 10% en peso.

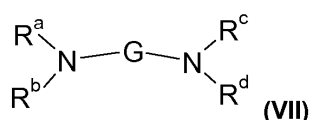
50 Por supuesto, aquellos expertos en la técnica se asegurarán de que el adyuvante o adyuvantes, los precursores de colorantes de oxidación adicionales y los colorantes directos se escojan de manera que las propiedades ventajosas

unidas intrínsecamente a la composición colorante de oxidación según la invención no se vean afectadas adversamente, o no se vean afectadas sustancialmente de forma adversa, por la adición o adiciones pretendidas.

5 El pH de la composición colorante según la invención está generalmente entre aproximadamente 3 y 12, y preferiblemente entre aproximadamente 5 y 11. Se puede ajustar al valor deseado por medio de agentes acidificantes o alcalinizantes usados habitualmente en la tinción de fibras queratínicas, o como alternativa, usando sistemas de amortiguadores estándar.

10 Entre los agentes acidificantes, se puede hacer mención de aquellos ya mencionados para salificar los compuestos de fórmula (I) para dar una sal de un ácido orgánico o inorgánico, a título de ejemplo, ácidos inorgánicos u orgánicos distintos de ácidos dicarboxílicos, tales como ácido clorhídrico, ácido orto-fosfórico, ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido láctico, y ácidos sulfónicos.

Entre los agentes alcalinizantes, se puede hacer mención de los ya mencionados para salificar el compuesto de fórmula (I) para dar una sal de una base orgánica o inorgánica, a título de ejemplo, amoníaco acuoso, carbonatos de metales alcalinos, alcanolaminas, tales como mono-, di- y trietanolaminas, y sus derivados, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y los compuestos de fórmula (VII):



15 fórmula (VII) en la que G es un grupo alquileo (C_1-C_6) lineal o ramificado, opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos tales como O o N, y/u opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; particularmente, G representa un grupo propileno; R^a , R^b , R^c y R^d , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo de C_1-C_4 o hidroxialquilo de C_1-C_4 .

20 La composición cosmética según la invención puede estar presente en una variedad de formas, tal como en forma de líquidos, cremas, geles, o cualquier otra forma que sea apropiada para llevar a cabo la tinción de fibras queratínicas, y en particular del cabello humano.

25 Un objeto de la presente solicitud es también un procedimiento para teñir fibras queratínicas, en el que la composición se aplica a dichas fibras durante un tiempo suficiente para desarrollar la coloración deseada en presencia de un agente oxidante, aplicándose el agente oxidante antes, simultáneamente con, o después de la composición.

El color se puede desarrollar a pH ácido, neutro o alcalino, y el agente oxidante se puede añadir a la composición de la invención justo en el momento del uso, o se puede usar a partir de una composición oxidante que lo comprende y que se aplica simultáneamente con o secuencialmente a la composición de la invención.

30 En una realización particular, la composición según la presente invención se mezcla, preferiblemente en el momento del uso, con una composición que contiene, en un medio apropiado para la tinción, al menos un agente oxidante, estando presente este agente oxidante en una cantidad suficiente para desarrollar una coloración.

35 En esta realización particular, hay disponible una composición lista para el uso, que es una mezcla de una composición según la invención con al menos un agente oxidante. La mezcla resultante se aplica subsiguientemente a las fibras queratínicas durante un tiempo suficiente para que se desarrolle la coloración deseada. Después de un tiempo de permanencia de aproximadamente 3 a 50 minutos, preferiblemente de forma aproximada 5 a 30 minutos, las fibras queratínicas se aclaran, se lavan con champú, se aclaran nuevamente, y entonces se secan.

40 Los agentes oxidantes usados convencionalmente para la tinción por oxidación de fibras queratínicas son, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxido de urea, bromatos de metales alcalinos, persales tales como perboratos y persulfatos, perácidos, y enzimas oxidasas, entre los cuales se puede hacer mención de peroxidasas, oxidorreductasas de 2 electrones tales como uricasas, y oxigenasas de 4 electrones, por ejemplo lacasas. Se prefiere particularmente peróxido de hidrógeno.

La composición oxidante también puede contener diversos adyuvantes usados convencionalmente en composiciones para teñir el cabello y como se definen previamente.

45 El pH de la composición oxidante que contiene el agente oxidante es tal que, tras mezclarla con la composición colorante, el pH de la composición resultante aplicada a las fibras queratínicas oscila preferiblemente entre 3 y 12 aproximadamente, e incluso más preferentemente entre 5 y 11. Se puede ajustar al valor deseado por medio de agentes acidificantes o alcalinizantes usados habitualmente en la tinción de fibras queratínicas y como se describen anteriormente.

50 La composición lista para el uso que finalmente se aplica a las fibras queratínicas puede estar en una variedad de formas, tales como en forma de líquidos, cremas o geles, o cualquier otra forma apropiada para llevar a cabo la

tinción de fibras queratínicas, y en particular del cabello humano.

La presente solicitud proporciona además un método para teñir fibras queratínicas, en el que la composición lista para el uso se aplica a dichas fibras durante un tiempo suficiente para desarrollar la coloración deseada.

5 El tiempo suficiente para desarrollar la coloración deseada corresponde en general a un tiempo de permanencia de aproximadamente 3 a 50 minutos, preferiblemente de forma aproximada 5 a 30 minutos.

La invención proporciona además un dispositivo de múltiples compartimentos o un kit de tinción en el que un primer compartimento contiene la composición colorante definida anteriormente, y un segundo compartimento contiene una composición oxidante. Este dispositivo puede estar equipado con un medio que permite que la mezcla deseada sea suministrada al cabello, tal como los dispositivos descritos en la patente FR-2586913, a nombre del solicitante.

10 Usando este dispositivo, es posible teñir las fibras queratínicas sobre la base de un procedimiento que comprende mezclar una composición colorante según la invención con un agente oxidante como se define previamente, y aplicar la mezcla resultante a las fibras queratínicas durante un tiempo suficiente para desarrollar la coloración deseada.

15 La evaluación de la coloración se puede hacer visualmente, o se puede leer en un espectrocolorímetro (tal como Minolta CM3600d, iluminante D65, ángulo 10°, valores SCI) para las medidas colorimétricas L^* , a^* , b^* . En este sistema L^* , a^* , b^* , L^* representa la intensidad del color, a^* indica el eje de color verde/rojo, y b^* indica el eje de color azul/amarillo.

Cuanto menor es el valor de L , más oscuro o más intenso es el color.

Cuanto mayor es el valor de a^* , más rojo es el tono; cuanto mayor es el valor de b^* , más amarillo es el tono.

20 La variación en la coloración entre las mechas coloreadas de cabello blanco natural que están sin tratar (control) y después del tratamiento o coloración se define por ΔE^* , que corresponde a la absorción de color en las fibras queratínicas, según la siguiente ecuación:

$$\Delta E^* = \sqrt{(L^* - L_0^*)^2 + (a^* - a_0^*)^2 + (b^* - b_0^*)^2}$$

25 En esta ecuación, L^* , a^* y b^* representan los valores medidos tras teñir el cabello natural que comprende 90% de cabellos blancos, y L_0^* , a_0^* y b_0^* representan los valores medidos para el cabello natural no tratado que comprende 90% de cabellos blancos.

Cuanto mayor es el valor de ΔE , mayor es la diferencia en el color entre las mechas del control y las mechas teñidas, y mayor es la absorción de color.

La cromaticidad en el sistema colorimétrico de CIE L^* , a^* , b^* se calcula según la siguiente ecuación:

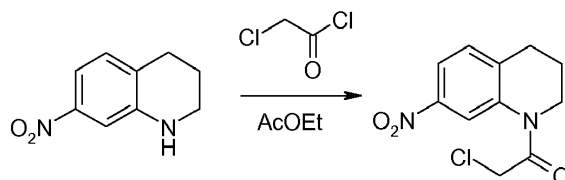
30
$$C^* = \sqrt{a^{*2} + b^{*2}}$$

Cuanto mayor es el valor de C^* , mayor es la cromaticidad.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar la invención sin que, sin embargo, sean de naturaleza limitante.

EJEMPLOS

a) Síntesis de 1-(cloroacetil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

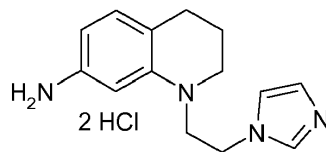


35 Se disuelven 1,78 g de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,01 moles) en 15 ml de acetato de etilo. Esta disolución se lleva a una mezcla de 15 ml de acetato de etilo y 0,80 ml de cloruro de cloroacetilo. Inmediatamente se forma un precipitado blanco, y la agitación se continúa a 30°C durante 2 h (la reacción se monitoriza mediante cromatografía de capa fina (90/10 acetato de etilo/heptano)). Tras 2 h, puesto que la reacción está sin terminar, se añaden 0,2 equivalentes de cloruro de cloroacetilo, y la temperatura se eleva hasta 60°C; el sólido formado sufre disolución. Cuando la reacción ha terminado, el medio se enfría, y el disolvente se separa por evaporación. Se recuperan 2,46 g de un producto beige que corresponde al compuesto esperado.

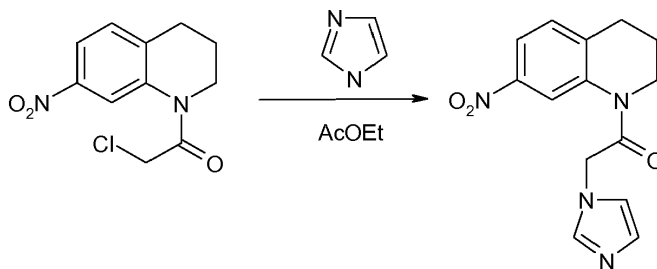
40

Los datos espectroscópicos y espectrométricos están de acuerdo con la estructura del compuesto esperado.

Ejemplo 1: Dihidrocloruros de 1-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina



b) Síntesis de 2-(1H-imidazol-1-il)-1-(7-nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona



5

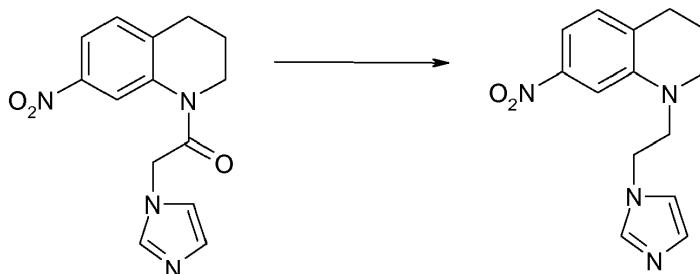
Se solubilizan 2 g de 1-(cloroacetil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,008 moles) en 30 ml de acetato de etilo caliente (40°C), y se añaden 1,088 g de imidazol (0,016 moles). El medio se lleva a reflujo, y se observa la formación de un precipitado blanco. La reacción se monitoriza mediante TLC (90/10 acetato de etilo/heptano) y espectrometría de masas. Cuando el producto de partida ya no se detecta mediante espectrometría de masas, el precipitado formado se separa por filtración en estado caliente sobre una frita, y después se lava con acetato de etilo y éter isopropílico, antes de secarlo a vacío.

10

De este modo, se aísla un sólido amarillo pálido que corresponde al compuesto esperado.

Los datos espectroscópicos y espectrométricos están de acuerdo con la estructura del compuesto esperado.

c) Síntesis de 1[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



15

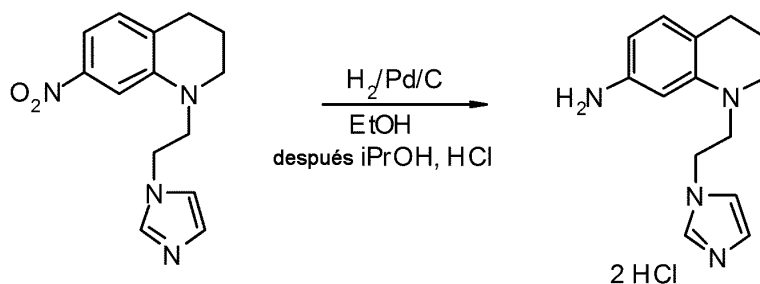
En un matraz de tres bocas, de fondo redondo, de 100 ml, ajustado con un condensador y un termómetro, en una atmósfera inerte (nitrógeno), se disuelven 8,6 g (30 mmoles) de 2-(1H-imidazol-1-il)-1-(7-nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona en 10 ml de THF seco. La disolución se agitó a 0°C, y se añadieron 150 ml (5 eq.) de una disolución 1,0M de BH₃ en THF. El medio de la reacción se dejó volver a la temperatura ambiente, y después se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se acidificó cuidadosamente (gota a gota) con HCl 1N (espumación considerable y liberación de gas), antes de llevarlo a reflujo durante 0,5 h. La mezcla se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente y se neutralizó con hidróxido de sodio 4,0N. El medio se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, y se secaron sobre MgSO₄. Tras filtrar, el disolvente se eliminó mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de sílice (diclorometano/metanol).

20

25

Los datos espectroscópicos y espectrométricos están de acuerdo con la estructura del compuesto esperado.

d) Síntesis de dihidrocloruro de 1-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina



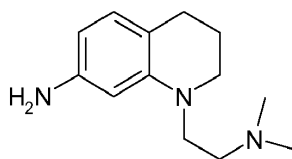
La etapa de reducción se lleva a cabo por medio de un sistema de hidrogenación usando una disolución de 5 g (3,85 mmoles) de 1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etil]-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina en 78,5 ml de etanol, que se introduce en el sistema equipado con un cartucho de 90x4 mm de catalizador de tipo Pd/C al 10%.

- 5 La reducción se lleva a cabo en las siguientes condiciones: caudal de la bomba 5 ml/min., temperatura 75°C, presión 70 bares, y bajo un caudal de hidrógeno de 125 ml/min.

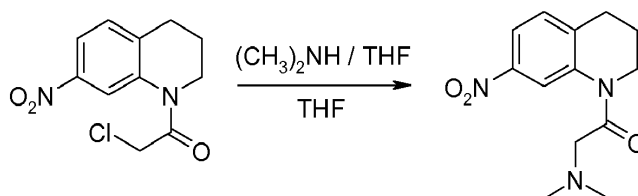
Al abandonar el sistema de hidrogenación, el producto reducido se atrapa en 20 ml de iPrOH/HCl 6,0N para formar el dihidrocloruro, y el disolvente se elimina entonces mediante evaporación a vacío hasta que se obtiene un sólido blanco. Este último se recoge con 30 ml de éter diisopropílico, se seca por succión en presencia de argón, y después se seca a vacío a 45°C en un desecador, en presencia de un agente secante, hasta que se obtiene un peso constante. De este modo, se aíslan 1,13 g de un sólido blanco que corresponde al compuesto esperado.

Los datos espectroscópicos y espectrométricos están de acuerdo con la estructura del compuesto esperado.

Ejemplo 2: 1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-amina



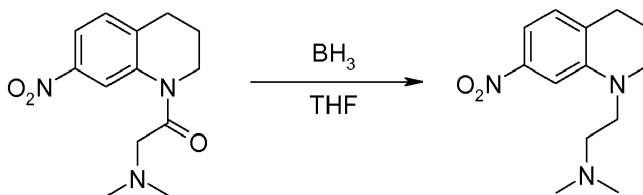
- 15 e) Síntesis de 2-(dimetilamino)-1-(7-nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona



Se disolvió 2-cloro-1-(7-nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona (1 g, 3,9 mmoles) en 10 ml de THF seco, y se añadieron 7,8 ml de una disolución 1M de dimetilamina en THF (7,8 mmoles). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se cristalizó en éter dietílico para dar el compuesto esperado, 2-(dimetilamino)-1-(7-nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona, en forma de un sólido marrón (P.f. 130-132°C).

Los datos espectroscópicos y espectrométricos están de acuerdo con la estructura del compuesto esperado.

- f) Síntesis de *N,N*-dimetil-2-(7-nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanamina



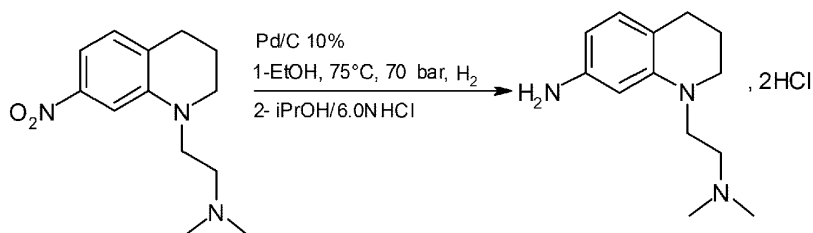
25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 1,2 g (4,6 mmoles) de 2-(dimetilamino)-1-(7-nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona en 20 ml de THF seco. La disolución se agitó a 0°C, y se añadieron 25 ml de una disolución 1,0M de BH₃ en THF. La temperatura se deja volver hasta la temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se acidificó cuidadosamente (gota a gota) con 5 ml de HCl 3N (espumación vigorosa y liberación de gas) y después se llevó a reflujo durante 0,5 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, el medio se alcaliniza con una disolución acuosa 1,0N de NaOH. El medio se extrae entonces

varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, y se secaron sobre Na₂SO₄. Tras filtrar, el disolvente se eliminó mediante evaporación. La adición de una pequeña cantidad de éter dietílico dio como resultado la cristalización.

- 5 El sólido formado se secó por succión y, tras secar a vacío en presencia de un agente secante hasta que se obtuvo peso constante, se aisló la *N,N*-dimetil-2-(7-nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etanamina en forma de un polvo naranja (P.f. 126-128°C).

Los datos espectroscópicos y espectrométricos están de acuerdo con la estructura del compuesto esperado.

g) Síntesis de dihidrocloruro de 1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina

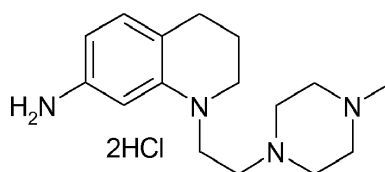


- 10 La etapa de reducción se lleva a cabo usando un sistema de hidrogenación. Se introduce una disolución de 1,24 g (49,8 mmoles) de *N,N*-dimetil-2-(7-nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etanamina en 78,5 ml de etanol al sistema equipado con un cartucho de 90x4 mm de catalizador de tipo Pd/C al 10%.

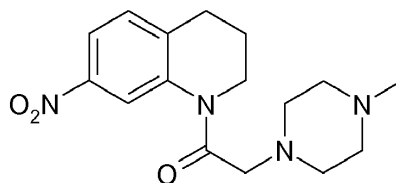
La reducción se lleva a cabo en las siguientes condiciones: caudal de la bomba 1,4 ml/min., temperatura 80°C, presión 70 bares, y bajo un caudal de hidrógeno de 125 ml/min.

- 15 Al abandonar el sistema, el producto reducido se atrapa en 100 ml de iPrOH/HCl 6,0N para formar el hidrocloreto, y el disolvente se elimina entonces mediante evaporación a vacío hasta que se obtiene un sólido blanco. Este último se recoge con 30 ml de éter diisopropílico, se seca por succión en una atmósfera de argón, y después se seca a vacío a 45°C en un desecador, en presencia de un agente secante, hasta que se obtiene un peso constante. El producto aislado está en forma de un sólido beige, que corresponde al compuesto esperado.
- 20 Los datos espectroscópicos y espectrométricos están de acuerdo con la estructura del compuesto esperado.

Ejemplo 3: Dihidrocloruro de 1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina



h) Síntesis de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(7-nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona

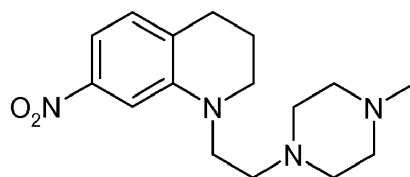


- 25 Se disolvió 2-cloro-1-(7-nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etanona (1 g, 3,9 mmoles) en THF seco (10 ml), y se añadieron 0,8 g (7,8 mmoles) de *N*-metilpiperazina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto obtenido precipita del medio, se seca por succión y se lava con éter dietílico.

- 30 Tras secar a vacío en presencia de un agente secante hasta que se obtiene un peso constante, se aísla la 2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(7-nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etanona esperada en forma de un sólido marrón (P.f. 142-144°C).

Los datos espectroscópicos y espectrométricos están de acuerdo con la estructura del compuesto esperado.

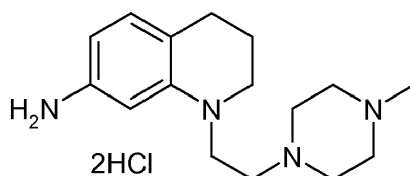
i) Síntesis de 1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



- 5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disuelven 6 g (18 mmoles) de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(7-nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanol en 20 ml de THF anhidro. Con agitación, a 0°C, se añade una disolución de 100 ml de BH₃ 1,0M en THF (5,5 eq.). La temperatura se deja volver hasta la temperatura ambiente, y la agitación se lleva a cabo durante 24 h antes de acidificar (gota a gota) con HCl 1N (espumación considerable y liberación de gas), y el medio se llevó entonces a reflujo durante 0,5 h. Tras volver a la temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa 4,0N de NaOH. El medio se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y después se filtraron. Tras eliminar el disolvente, se obtuvo un residuo, que se purificó sobre una columna de sílice (diclorometano-metanol). De este modo se obtuvo 1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en forma de un polvo naranja (P.f. 58-60°C).

Los datos espectroscópicos y espectrométricos están de acuerdo con la estructura del compuesto esperado.

j) Síntesis de dihidrocloruro de 1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina



- 15 La etapa de reducción se lleva a cabo usando un sistema de hidrogenación. Se introduce una disolución de 2,10 g (6,89 mmoles) de 1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en 78,5 ml de etanol en el sistema equipado con un cartucho de 90x4 mm de catalizador de tipo Pd/C al 10%.

La reducción se lleva a cabo en las siguientes condiciones: caudal de la bomba 1,4 ml/min., temperatura 80°C, presión 70 bares, y bajo un caudal de hidrógeno de 125 ml/min.

- 20 Al abandonar el sistema, el producto reducido se atrapa en 100 ml de iPrOH/HCl 6,0N para formar el hidrocloreto, y el disolvente se elimina entonces mediante evaporación a vacío hasta que se obtiene un sólido blanco. Este último se recoge con 30 ml de éter diisopropílico, se seca por succión en una atmósfera inerte (argón), y después se seca a vacío a 45°C en un desecador, en presencia de un agente secante, hasta que se obtiene un peso constante. Se aísla un sólido blanco que corresponde al compuesto esperado.

Los datos espectroscópicos y espectrométricos están de acuerdo con la estructura del compuesto esperado.

25 EJEMPLOS DE TINCIÓN

Se preparan las siguientes composiciones colorantes:

| Ejemplo | 3 | | |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|
| Dihidrocloruros de 1-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina (ejemplo 1) | 10 ⁻³ mol | 10 ⁻³ mol | 10 ⁻³ mol |
| Dimetanosulfonato de 2,3-diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona | 10 ⁻³ mol | | |
| Hidrocloruro de 2-[(3-aminopirazolo[1,5-a]pirid-2-il)oxi]etanol | | 10 ⁻³ mol | |
| Hidrocloruro de cloruro de 4-(3-aminopirazolo[1,5-a]pirid-2-il)-1,1-dimetilpiperazin-1-ilo | | | 10 ⁻³ mol |
| Soporte del colorante (1) | (*) | (*) | (*) |
| Agua desmineralizada c.s. | 100 g | 100 g | 100 g |
| Tono observado | rojo carmesí intenso | Violeta intenso | azul verdoso intenso |

| Ejemplo | 2 | | |
|--|----------------------|---------------------------|--------------------------------|
| 1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-amina (ejemplo 2) | 10 ⁻³ mol | 10 ⁻³ mol | 10 ⁻³ mol |
| Dimetanosulfonato de 2,3-diamino-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirazolo[1,2- <i>a</i>]pirazol-1-ona | 10 ⁻³ mol | | |
| Hidrocloruro de 2-[(3-aminopirazolo[1,5- <i>a</i>]pirid-2-il)oxi]etanol | | 10 ⁻³ mol | |
| Hidrocloruro de cloruro de 4-(3-aminopirazolo[1,5- <i>a</i>]pirid-2-il)-1,1-dimetilpiperazin-1-io | | | 10 ⁻³ mol |
| Soporte del colorante (1) | (*) | (*) | (*) |
| Agua desmineralizada c.s. | 100 g | 100 g | 100 g |
| Tono observado | rojo carmesí intenso | violeta cromático intenso | azul verdoso cromático intenso |

| Ejemplo | 3 | | |
|---|----------------------|---------------------------|--------------------------------|
| 1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-amina (ejemplo 3) | 10 ⁻³ mol | 10 ⁻³ mol | 10 ⁻³ mol |
| Dimetanosulfonato 2,3-diamino-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirazolo[1,2- <i>a</i>]pirazol-1-ona | 10 ⁻³ mol | | |
| Hidrocloruro de 2-[(3-aminopirazolo[1,5- <i>a</i>]pirid-2-il)oxi]etanol | | 10 ⁻³ mol | |
| Hidrocloruro de cloruro de 4-(3-aminopirazolo[1,5- <i>a</i>]pirid-2-il)-1,1-dimetilpiperazin-1-io | | | 10 ⁻³ mol |
| Soporte del colorante (1) | (*) | (*) | (*) |
| Agua desmineralizada c.s. | 100 g | 100 g | 100 g |
| Tono observado | rojo cuproso intenso | violeta cromático intenso | azul verdoso cromático intenso |
| (*) : Soporte del colorante (1) pH = 9,5 | | | |

Soporte del colorante:

| | |
|--|-----------|
| Alcohol etílico de 96° | 20,8 g |
| Disolución acuosa al 35% de metabisulfito de sodio | 0,23 g AM |
| Sal pentasódica del ácido dietilentriaminopentaacético como una disolución acuosa al 40% | 0,48 g AM |
| Alquilpoliglucósido de C ₈ -C ₁₀ como una disolución acuosa al 60% | 3,6 g AM |
| Alcohol bencílico | 2,0 g |
| Polietilenglicol que contiene 8 unidades de óxido de etileno | 3,0 g |
| NH ₄ Cl | 4,32 g |
| Amoniaco acuoso que contiene 20 % de NH ₃ | 2,94 g |

- 5 En el momento del uso, cada composición se mezcla con un peso igual de 20 volúmenes de disolución de peróxido de hidrógeno acuoso (6% en peso). Se obtiene un pH final de 9,5.

Cada mezcla obtenida se aplica a mechas de cabello gris que contienen 90% de cabellos blancos. Tras un tiempo de permanencia de 30 minutos, las mechas se aclaran, se lavan con un champú estándar, se aclaran nuevamente, y después se secan.

EJEMPLOS COMPARATIVOS DE TINCIÓN

| Ingredientes | Composición 1 (Comparativa) | Composición 2 (Invención) |
|---|--------------------------------|------------------------------|
| para aminofenol (PAP) | 10^{-3} mol | 10^{-3} mol |
| 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | 10^{-3} mol | |
| Hidrocloreto de 1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | | 10^{-3} mol |
| Soporte del colorante (1) | (*) | (*) |
| Agua desmineralizada c.s. | 100 g | 100 g |

5

| Ingredientes | Composición 3 (Comparativa) | Composición 4 (Invención) |
|--|--------------------------------|------------------------------|
| Dihidrocloreto de 4-aminofenilamina (PPD) | 10^{-3} mol | 10^{-3} mol |
| 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | 10^{-3} mol | |
| Hidrocloreto de 1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | | 10^{-3} mol |
| Hidrocloreto de cloruro de 4-(3-aminopirazolo[1,5-a]pirid-2-il)-1,1-dimetilpiperazin-1-ilo | | |
| Soporte del colorante (1) | (*) | (*) |
| Agua desmineralizada c.s. | 100 g | 100 g |
| (*) : Soporte del colorante (1) pH = 9,5 | | |

Soporte del colorante:

| | |
|--|-----------|
| Alcohol etílico de 96° | 20,8 g |
| Disolución acuosa al 35% de metabisulfito de sodio | 0,23 g AM |
| Sal pentasódica del ácido dietilentriaminopentaacético como una disolución acuosa al 40% | 0,48 g AM |
| Alquilpoliglucósido de C ₈ -C ₁₀ como una disolución acuosa al 60% | 3,6 g AM |
| Alcohol bencílico | 2,0 g |
| Polietilenglicol que contiene 8 unidades de óxido de etileno | 3,0 g |
| NH ₄ Cl | 4,32 g |
| Amoniaco acuoso que contiene 20 % de NH ₃ | 2,94 g |

10

En el momento del uso, cada composición se mezcla con un peso igual de 20 volúmenes de disolución de peróxido de hidrógeno acuoso (6% en peso). Se obtiene un pH final de 9,5.

Cada mezcla obtenida se aplica a mechas de cabello gris que contienen 90% de cabellos blancos. Tras un tiempo de permanencia de 30 minutos, las mechas se aclaran, se lavan con un champú estándar, se aclaran nuevamente, y después se secan.

Evaluación colorimétrica:

ES 2 681 431 T3

La evaluación de la coloración se hace visualmente y se lee en un espectrocolorímetro (tal como Minolta CM3600d, iluminante D65, ángulo 10°, valores SCI) para las medidas colorimétricas L^* , a^* , b^* . En este sistema L^* , a^* , b^* , L^* representa la intensidad del color, a^* indica el eje de color verde/rojo, y b^* indica el eje de color azul/amarillo.

Cuanto menor es el valor de L , más oscuro o más intenso es el color.

5. Cuanto mayor es el valor de a^* , más rojo es el tono; cuanto mayor es el valor de b^* , más amarillo es el tono.

La cromaticidad en el sistema colorimétrico de CIE L^* , a^* , b^* se calcula según la siguiente ecuación:

$$C^* = \sqrt{a^{*2} + b^{*2}}$$

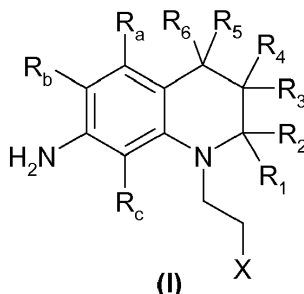
Cuanto mayor es el valor de C^* , mayor es la cromaticidad.

| Cromaticidad | Composición 1 (Comparativa) | Composición 2 (Invención) |
|--------------|-----------------------------|---------------------------|
| C^* medio | 6,32 (composición 1) | 15,10 (composición 2) |
| C^* medio | 5,33 (composición 3) | 7,57 (composición 3) |

10. Como se puede observar a partir de la tabla, las fibras queratínicas tratadas con la composición según la invención dan un color significativamente más cromático que aquellas según la composición comparativa.

REIVINDICACIONES

1. Uso de acopladores heterocíclicos específicos, que son derivados de 7-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina de fórmula (I) y también sus sales con un ácido o base orgánicos o inorgánicos, sus isómeros ópticos o geométricos y/o sus solvatos, tales como los hidratos:



5

fórmula (I) en la que:

- R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o halógeno; un radical alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, preferiblemente con un único grupo hidroxilo; un radical carboxilo; un radical alcoxi (C_1-C_6)carbonilo $-C(O)-O-R$, representando R un radical alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado; un radical alquilcarbonilo $-O-C(O)-R$, siendo R como se define previamente; preferiblemente, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo de C_1-C_4 ;
- R_a, R_b y R_c , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo hidrógeno o de halógeno, o un radical alquilo de C_1-C_6 ; preferiblemente, R_a, R_b y R_c son idénticos y representan un átomo de hidrógeno;
- X representa i) un radical amino $-NT_1T_2$, ii) un radical aminoalquilamino $-N(T_3)-L-NT_1T_2$, o iii) un radical oxialquilamino $-O-L-NT_1T_2$;
- T_1 y T_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un radical alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo, preferiblemente con un único grupo hidroxilo;
- o también, T_1 y T_2 forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende 5 a 7 miembros, uno de cuyos miembros puede ser un heteroátomo escogido de O, S y N ; siendo posible que dicho heterociclo esté opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado o hidroxialquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado;
- T_3 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo, preferiblemente con un único grupo hidroxilo;
- L representa una cadena a base de hidrocarburo de alquileo de C_1-C_{10} lineal o ramificada, saturada, opcionalmente sustituida con uno o más radicales hidroxilo, preferiblemente con un único grupo hidroxilo.

20

25

para teñir fibras queratínicas.

2. Uso según la reivindicación anterior, en el que el compuesto de fórmula (I) comprende radicales R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 que son idénticos y que representan un átomo de hidrógeno.

30

3. Uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto de fórmula (I) comprende un radical X que representa un grupo amino $-NT_1T_2$ i), siendo T_1 y T_2 como se definen en la reivindicación 1.

4. Uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto de fórmula (I) comprende un radical X que representa un grupo aminoalquilamino $-N(T_3)-L-NT_1T_2$ ii), siendo T_1, T_2 y T_3 como se definen en la reivindicación 1.

35

5. Uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto de fórmula (I) comprende un radical X que representa un grupo oxialquilamino $-O-L-NT_1T_2$ iii), siendo T_1 y T_2 como se definen en la reivindicación 1.

6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) comprende radicales T_1 y T_2 que representan, independientemente entre sí, un radical alquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo, preferiblemente con un hidroxilo.

40

7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) comprende radicales T_1 y T_2 que forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un heterociclo escogido de imidazol, piridina, piperazina, pirrolidina, morfolina, pirimidina, bencimidazol y piperidina; estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo de C_1-C_4 o hidroxialquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado;

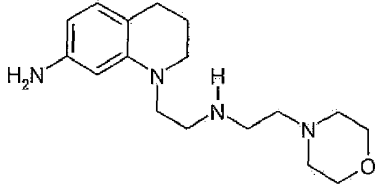
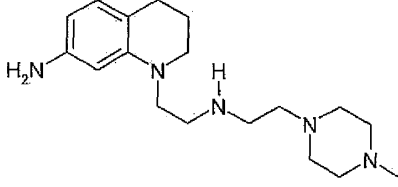
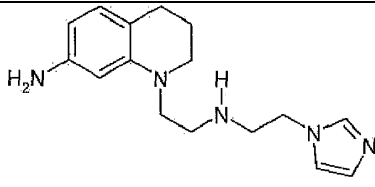
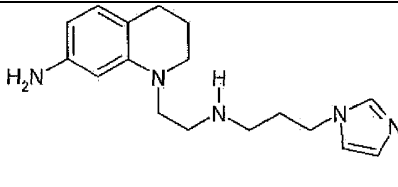
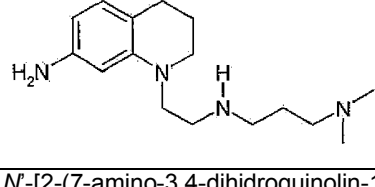
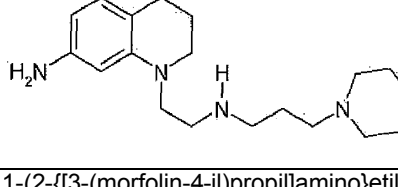
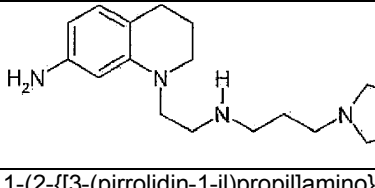
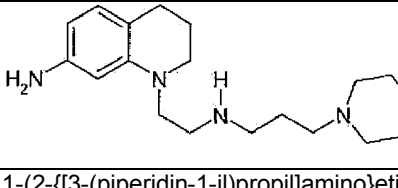
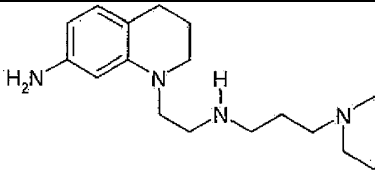
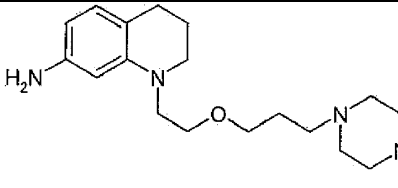
preferiblemente escogido de imidazol, piperazina, pirrolidina, morfolina y piperidina; estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo de C₁-C₄ o hidroxialquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado.

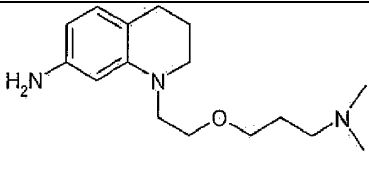
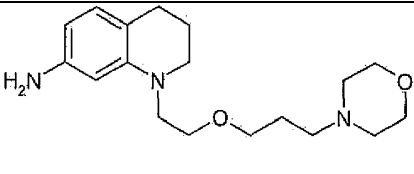
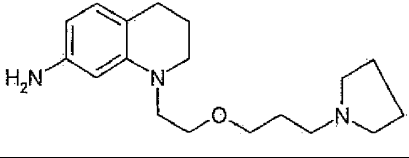
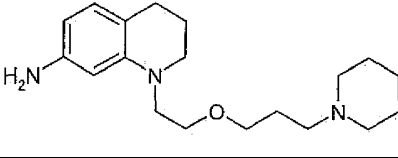
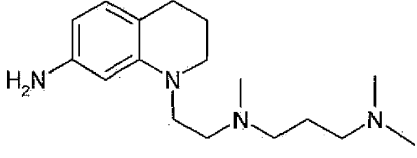
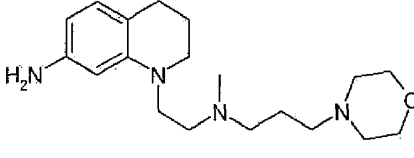
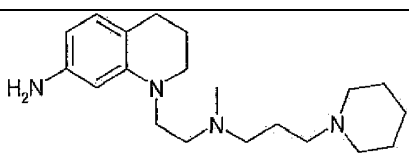
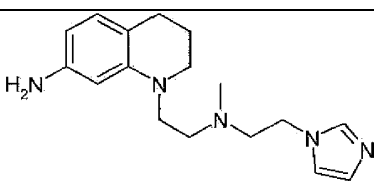
8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 6 o 7, en el que el compuesto de fórmula (I) comprende un radical X que representa un grupo aminoalquilamino -N(T₃)-L-NT₁T₂ ii), representando T₃ un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado.

9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, y 4 a 8, en el que el compuesto de fórmula (I) comprende a radical L que representa una cadena a base de hidrocarburo de alquileo de C₁-C₆ lineal, saturada, opcionalmente sustituida con uno o más radicales hidroxilo, preferiblemente con un hidroxilo; en particular, L representa una cadena alquílica -(CH₂)_p-, representando p un número entero inclusivamente entre 1 y 6, preferiblemente p = 2, 3 o 4.

10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) se escoge de los siguientes compuestos:

| | |
|--|--|
| | |
| 1-[2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-amina | 1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-amina |
| 1 | 2 |
| | |
| 1-[2-(diethylamino)etil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-amina | 1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-amina |
| 3 | 4 |
| | |
| N'-[2-(7-amino-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)etil]-N,N-dimetiletan-1,2-diamina | 1-[2-(piperidin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-amina |
| 5 | 6 |
| | |
| 1-(2-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]etil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-amina | 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-amina |
| 7 | 8 o (C) |
| | |

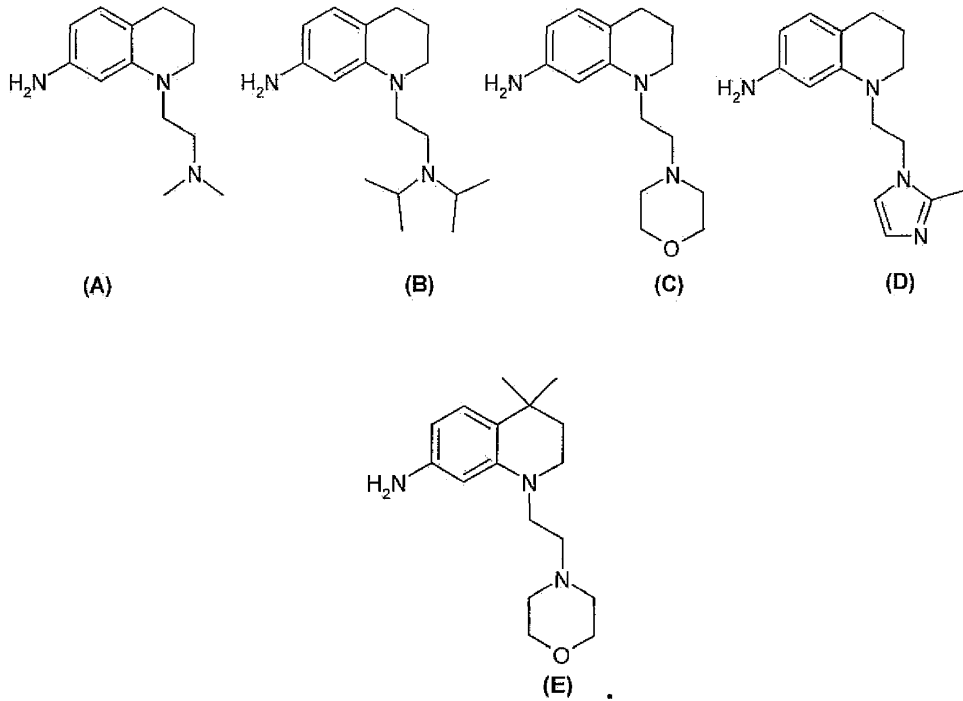
| | |
|---|--|
| 1-(2-[[2-(piperidin-1-il)etil]amino]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | 1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 9 | 10 o (A) |
|  |  |
| 1-(2-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | 1-(2-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 11 | 12 |
|  |  |
| 1-(2-[[2-(1H-imidazol-1-il)etil]amino]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | 1-(2-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 13 | 14 |
|  |  |
| <i>N'</i> -[2-(7-amino-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)etil]- <i>N,N</i> -dimetilpropan-1,3-diamina | 1-(2-[[3-(morfolin-4-il)propil]amino]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 15 | 16 |
|  |  |
| 1-(2-[[3-(pirrolidin-1-il)propil]amino]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | 1-(2-[[3-(piperidin-1-il)propil]amino]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 17 | 18 |
|  |  |
| 1-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | 1-(2-[3-(4-metil)piperazin-1-il]propoksi)etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 19 | 20 |

| | |
|--|---|
|  |  |
| 1-{2-[3-(dimetilamino)propoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | 1-{2-[3-(morfolin-4-il)propoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 21 | 22 |
|  |  |
| 1-{2-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | 1-{2-[3-(piperidin-1-il)propoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 23 | 24 |
|  |  |
| N-[2-(7-amino-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil]-N,N',N'-trimetil-propan-1,3-diamina | 1-(2-{metil[3-(morfolin-4-il)propil]-amino}etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 25 | 26 |
|  |  |
| 1-(2-{metil[3-(piperidin-1-il)propil]amino}etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina | 1-(2-{[2-(1H-imidazol-1-il)etil](metil)amino}etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina |
| 27 | 28 |

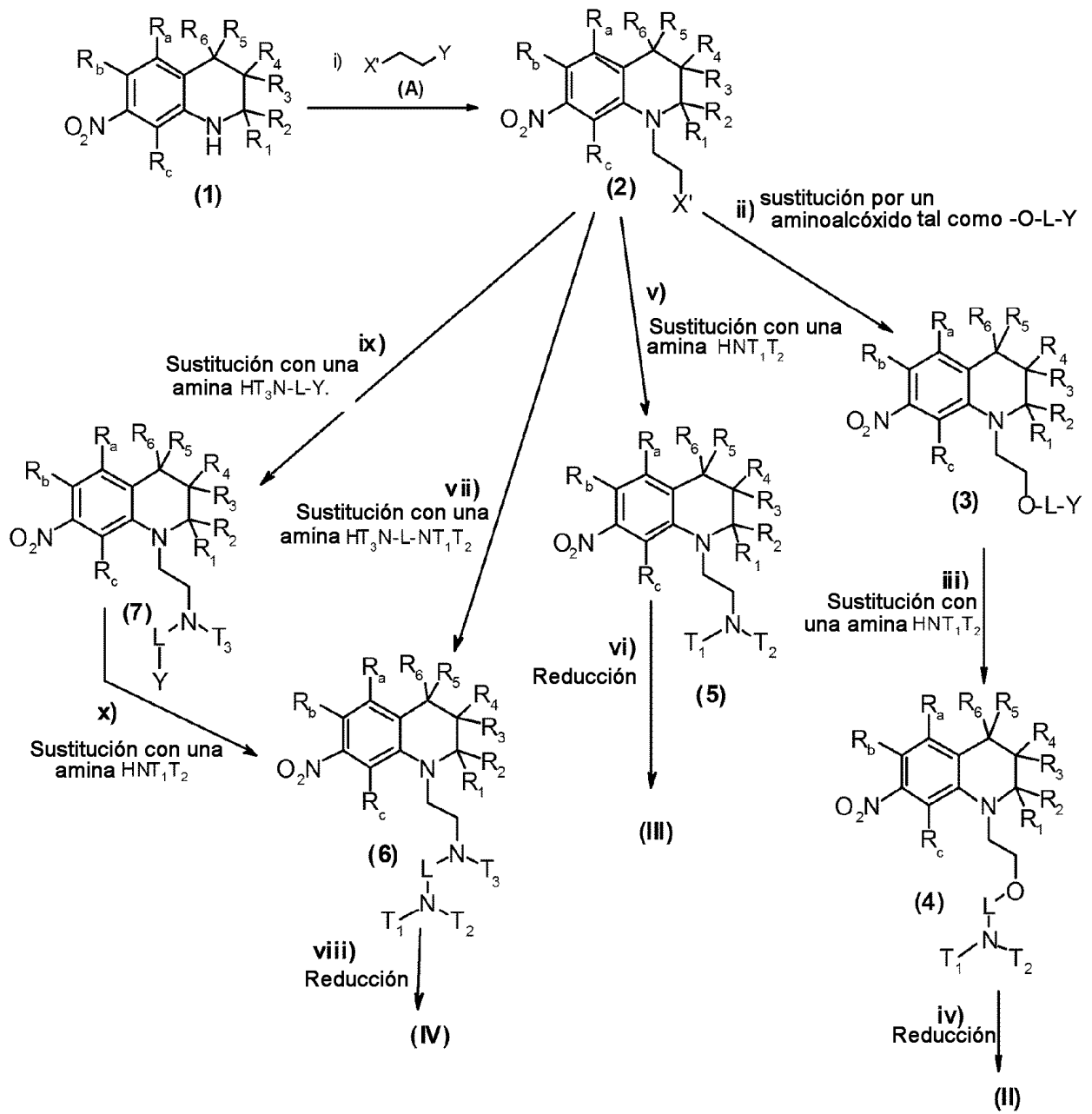
los compuestos **1 a 28**, y también sus sales con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos, y/o sus solvatos.

5 11. Procedimiento para teñir fibras queratínicas, mediante tratamiento de dichas fibras con al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en presencia de al menos una base de oxidación y de al menos un agente oxidante, durante un tiempo suficiente para desarrollar la coloración deseada, aplicándose el agente oxidante antes, simultáneamente con, o después de la aplicación del compuesto o compuestos de fórmula (I) y la base o bases de oxidación.

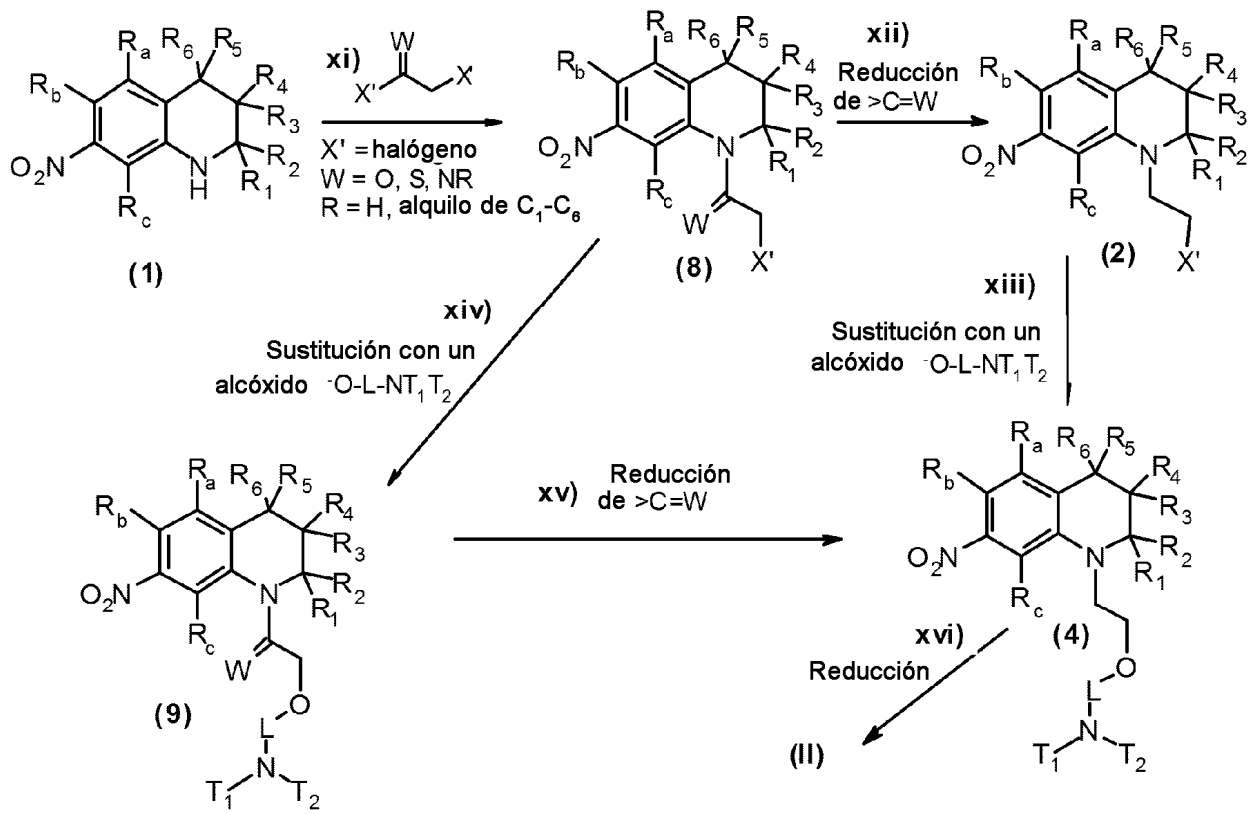
12. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, entendiéndose que los compuestos de fórmula (I) no pueden representar los siguientes compuestos (A), (B), (C), (D) o (E):



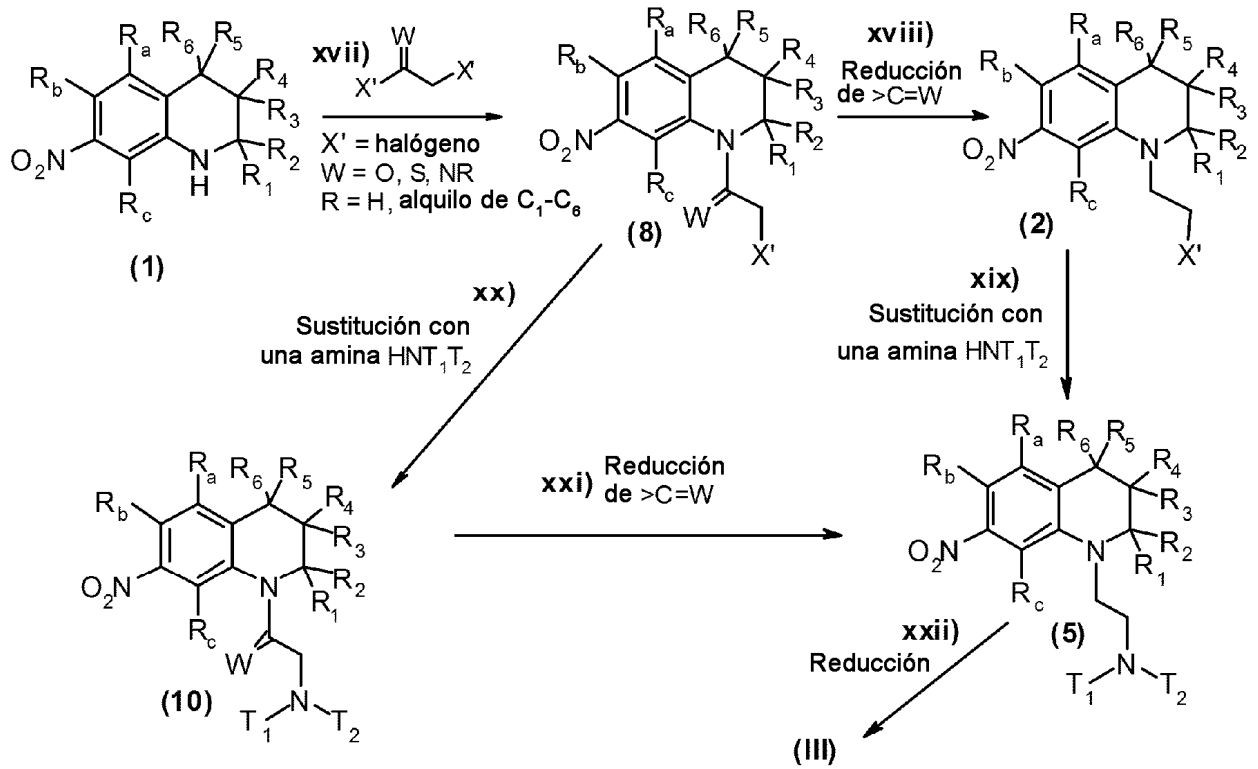
- 5 13. Composición que comprende i) al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, entendiéndose que los compuestos de fórmula (I) no pueden representar los compuestos (A), (B), (C), (D) o (E) como se definen en la reivindicación anterior; ii) opcionalmente al menos una base de oxidación, escogida especialmente de las parafenilen-diaminas tales como PPD, y para-aminofenoles tales como PAP, y iii) opcionalmente al menos un agente oxidante.
- 10 14. Procedimiento para sintetizar un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 12, según los siguientes esquemas (1) a (4):



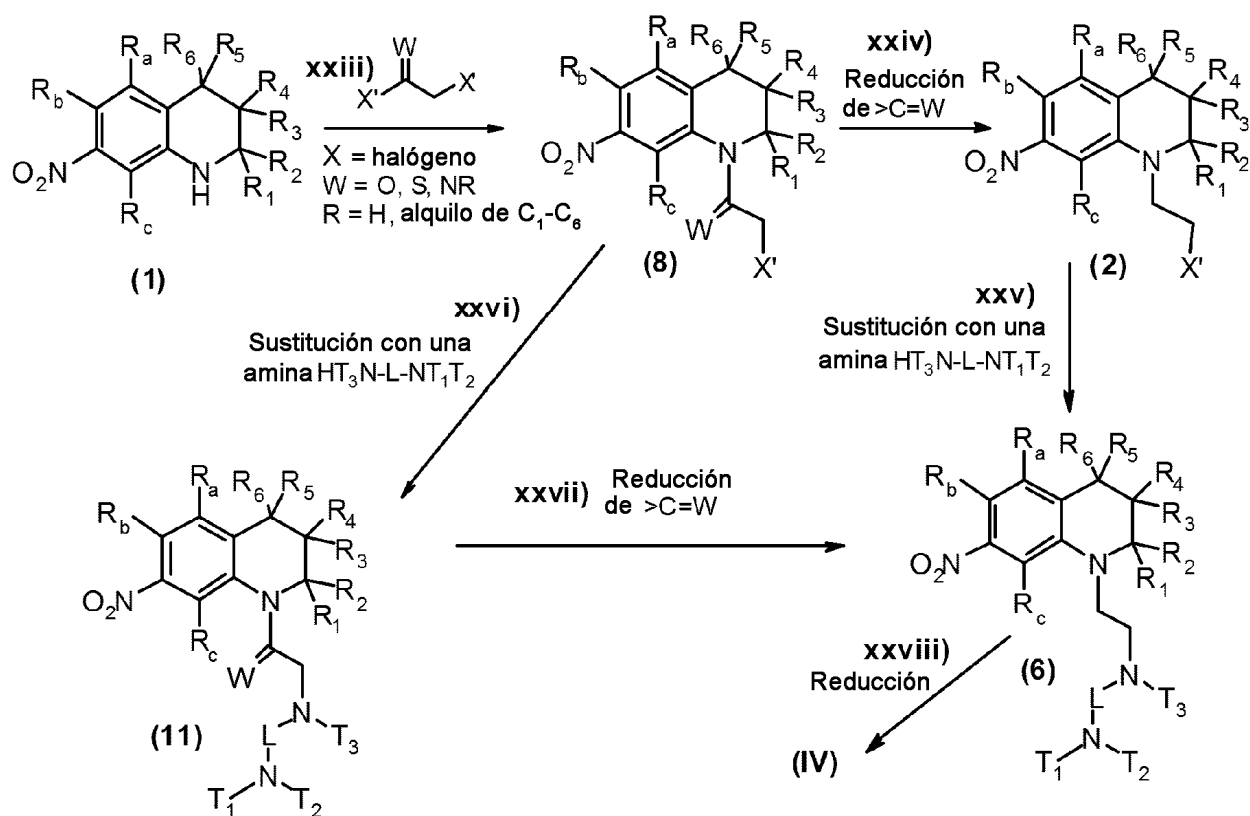
Esquema (1)



Esquema (2)



Esquema (3)



según los esquemas (1) a (4) anteriores, la primera etapa es una reacción convencional de *N*-sustitución de la 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1):

- 5 - mediante “*alquilación*” usando el agente reaccionante (A) $X'-CH_2-CH_2-Y$, representando X' e Y , que pueden ser idénticos o diferentes, preferiblemente diferentes, un grupo saliente o nucleófilo tal como un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un grupo hidroxilo protegido tal como mesilato, tosilato o triflato, preferiblemente tosilato (esquema (1), ruta i)), para dar el intermedio (2);

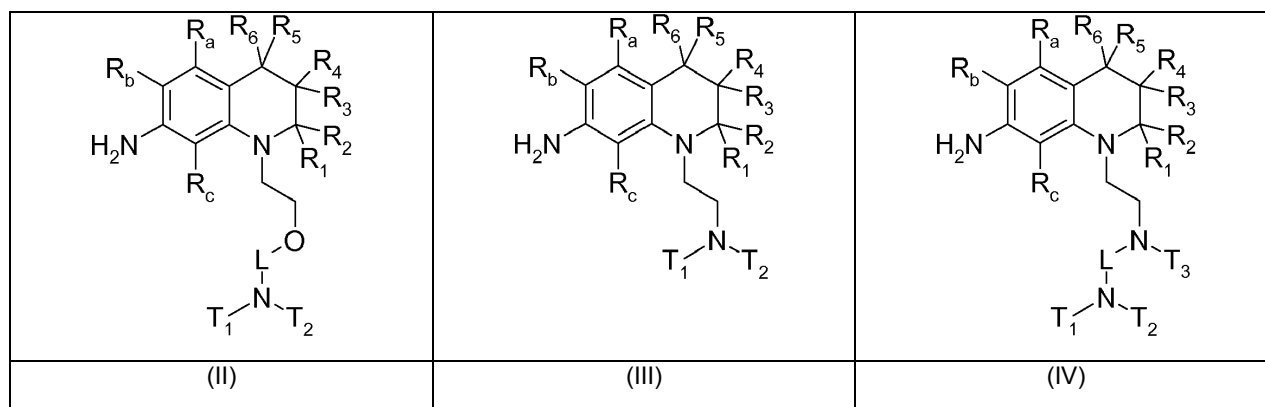
o también

- 10 - mediante “*acilación*” usando el agente reaccionante $X'-C(W)-CH_2-X'$, representando X' , que puede ser idéntico o diferente, un átomo de halógeno tal como cloro o bromo, representando W un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo NR , representando R un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, preferiblemente $W =$ oxígeno, (esquema (2), ruta xi), esquema (3), ruta xvii) y esquema (4), ruta xxxiii)), para dar el intermedio (8);

el intermedio (2), que comprende un grupo nucleófilo X' , puede entonces:

- 15 • sufrir sustitución nucleófila con un alcóxido $Y-L-O^-$, M^+ , con Y como se define previamente y L como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y representando M^+ un metal alcalino o un metal alcalino-térreo, tal como Na, K o Li, para dar el intermedio (3) que comprende un grupo nucleófilo Y (esquema (1), ruta ii)), siendo posible que este último sufra sustitución nucleófila con una amina T_1T_2NH , con T_1 y T_2 como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para dar el compuesto nitrogenado (4) (esquema (1), ruta iii));
- 20 • o sufrir sustitución nucleófila con un alcóxido $T_1T_2N-L-O^-$, M^+ , con L , M^+ , T_1 y T_2 como se definen previamente, para dar el intermedio (4) (esquema (2), ruta xiii)), para dar el intermedio (3);
- o sufrir sustitución nucleófila con una amina T_1T_2NH , con T_1 y T_2 como se definen previamente, para dar el compuesto nitrogenado (5) (esquema (1), ruta v) y esquema (3), ruta xix));
- 25 • o sufrir sustitución nucleófila con una amina $T_1T_2N-L-N(T_3)H$, con L y T_1 a T_3 como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para dar el compuesto nitrogenado (6) (esquema (1), ruta vii));

- o sufrir sustitución nucleófila con una amina Y-L-N(T₃)H, con Y, L y T₁ a T₃ como se definen previamente, para dar el intermedio **(7)** que comprende un grupo nucleófilo Y (esquema (1), ruta ix)), siendo posible que este último sufra sustitución nucleófila con una amina T₁T₂NH, con T₁ y T₂ como se definen previamente, para dar el compuesto nitrogenado **(6)** (esquema (1), ruta x) y esquema (4), ruta xxv));
- 5 el intermedio **(8)**, que comprende un grupo nucleófilo X', puede entonces:
- sufrir sustitución nucleófila con un alcóxido T₁T₂N-L-O⁻, M⁺, con L, M⁺, T₁ y T₂ como se definen previamente, para dar el intermedio **(9)** (esquema (2), ruta xiv));
 - o sufrir sustitución nucleófila con una amina T₁T₂NH, con T₁ y T₂ como se definen previamente, para dar el compuesto nitrogenado **(10)** (esquema (3), ruta xx);
- 10 • o sufrir sustitución nucleófila con una amina T₁T₂N-L-N(T₃)H, con L y T₁ a T₃ como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para dar el compuesto nitrogenado **(11)** (esquema (4), ruta xxvi));
- o se pueden reducir (esquema (2), ruta xii); esquema (3), ruta xviii); esquema (4), ruta xxiv)), mediante reducción convencional, preferiblemente mediante hidrobioración, tal como BH₃, para dar el compuesto **(2)** como se define previamente;
- 15 los intermedios **(9)**, **(10)**, y **(11)** se reducen entonces mediante reducción convencional, preferiblemente mediante hidrobioración, tal como con BH₃, para dar los compuestos **(4)**, **(5)** y **(6)** respectivamente (esquema (2), ruta xv); esquema (3), ruta xxi); esquema (4), ruta xxvii));
- los compuestos **(4)**, **(5)** o **(6)** se reducen entonces (esquema (1), rutas iv), vi) y vii); esquema (2), ruta xvi); esquema (3), ruta xxii), esquema (4), ruta xxviii)), mediante reducción convencional, preferiblemente reducción catalítica, para dar los compuestos de fórmula (II), (III) o (IV) que pertenecen a los compuestos de fórmula (I)
- 20



compuestos (II), (III) y (IV) en los que R_a a R_c, R₁ a R₆, T₁ a T₃ y L son como se definen en las reivindicaciones anteriores.

- 25 15. Dispositivo de múltiples compartimentos que comprende un primer compartimento que contiene la composición como se define en la reivindicación 13, libre de agente oxidante, y un segundo compartimento que contiene al menos un agente oxidante.