

31 OCT. 1964

304698



P - 27.702

PF/nki 77/1113

304698

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

PATENTE DE INTRODUCCION

formulada el 6 de Octubre de 1964, con el núm.304.698,
en

E S P A Ñ A

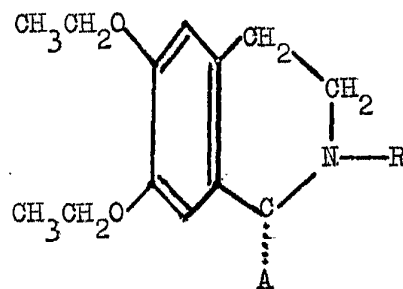
por DIEZ años

a nombre de CHINOLIN GYÓGYSZER-ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA
R.T., entidad húngara, establecida en 1-5, Tó utca, Buda-
pest, Hungría, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS
DE ISOQUINOLEINA"

=====

El invento concierne a un procedimiento para la
preparación de nuevos derivados de isoquinoleina de for-
mula general I:



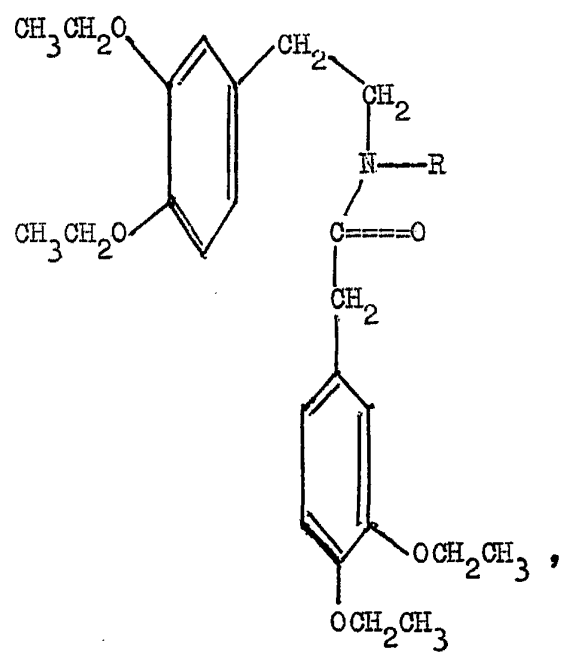


en que A significa un grupo 3, 4-dietoxibenzal y R hidrogeno, un grupo alcoholo, aralcoholo o arilo, y de sus sales, y esté caracterizado por que se condensan con cierre del anillo, compuestos de formula II:

5

10

15



20

25

30

en que R tiene la significación arriba dada, en presencia de un medio de condensación que fija el agua a una temperatura por debajo de 100°C, ventajosamente en medio ácido, y eventualmente se transforman los productos obtenidos, con acidos minerales y/u organicos, en sales, y/o se liberan las bases a partir de las sales obtenidas. De la gran cantidad de sales que entran en consideración hay que seleccionar como preferidas: los halogenuros, nitratos, sulfatos, fosfatos, rodenuros, acetatos, oxalatos, tartratos, lactatos, benzoatos, xanten-carbonatos, dialcoxifenilacetatos, propionatos, tropanatos, mandelatos, fenoxiacetatos, dial-



coxibenzoatos, malonatos o yatrenatos.

5 Se ha encontrado que los compuestos obtenibles según el invento poseen valiosas propiedades que se diferencian en muchos puntos de las propiedades conocidas de compuestos analogos, y que estos compuestos se pueden utilizar en farmacia. Es efectivamente conocido, que compuestos, que contienen un anillo de isoquinoleina, poseen generalmente propiedades espasmolíticas. Los compuestos preparados según el invento (derivados de tetrahidroperparina) 10 muestran en parte una acción espasmolítica significativamente mas fuerte y/o pueden ser utilizadas por causas de su acción acción analgetica vasodilatadora o disminuidora de la presión de la sangre.

15 Al ejecutar el procedimiento según el invento se puede utilizar como medio de condensación por ejemplo oxicloriguro de fosforo o pentoxido de fosforo. La reacción se ejecuta apropiadamente en un disolvente organico, por ejemplo en benzol o cloroformo. Despues de tener lugar la condensación se acidifica la mezcla de reacción, con lo que el 20 medio de condensación en exceso (por ejemplo oxicloriguro de fosforo) se descompone por adición de agua, y se separa el disolvente. En este caso el compuesto se obtiene en forma de la sal de acido clorhidrico, a partir de la cual puede ser transformado eventualmente en otras sales.

25 Los productos obtenibles según el invento se pueden transformar, por etapas de procedimiento de por si conocidas eventualmente despues de mezclar con aditivos, en preparados farmaceuticos. Los productos son especialmente apropiados para la utilización en preparados farmaceuticos combinados, pudiendo ser añadidos como otras sustancias activas 30

304698



compuestos que actúan analgésicamente o como tranquilizadores, compuestos que actúan similarmente a la atropina y/o medios que actúan antiflogísticamente, espasmolíticamente, coleréticamente y vasodilatadoramente.

5 Otras particularidades del procedimiento se explican en los ejemplos.

10 Ejemplo 1: Se calientan hasta ebullición 104 g. de 3,4-dietoxifenilacetil-3,4-dietoxifeniletilamida (p. de f.: 108-109°C) en 250 ml. de benzol durante dos horas en presencia de 50 g. de oxiclóruo de fósforo. A continuación se expulsan 200-220 ml. de benzol. El residuo amarillo claro y viscoso es mezclado con 300 ml. de alcohol al 96% y 30 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se calienta y es llevada por nuevo calentamiento a una ligera ebullición. Se expulsa una parte de la solución alcohol-benzol, y luego la solución caliente es enfriada con agitación. El producto se desprende en forma de cristales amarillo claro brillantes, los cuales son filtrados, lavados con alcohol y secados a 70-80°C. Se obtienen 104-105 g. de clorhidrato de 6,7,3',4'-tetraetoxi benzal-1,2,3,4-tetrahidro isoquinoleína.; p. de f. : 206 a 208°C. El producto puede ser recristalizado a partir de un volumen del doble al triple de alcohol, con lo que se obtienen 96 g. de un producto que funde a 210-212°C.

25 De manera análoga se puede preparar también el bromhidrato (p. de f. 200-202°C). El yodhidrato se puede obtener a partir del clorhidrato o a partir del bromhidrato en solución acuosa por adición de yoduro potásico: p. de f. 212-214°C.

30 Por reacción con el ácido correspondiente, o con una

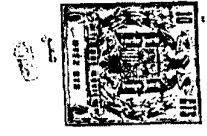


sal alcalina del mismo, se pueden preparar por ejemplo las siguientes nuevas sales:

	Sal	Punto de fusión °C
5	Fluorhidrato	55-69
	Nitrato	98-100
	Sulfato	173-174
	fosfato	165-168
	Rodanuro	115-160
10	Acetato	114-116
	Oxalato	160-161
	Tartrato	130-133
	P-nitrofenilacetato	91- 99
	o-fenoxibenzoato	112-116
15	Xantencarbonato	116-119
	Dimetoxifenilacetato	106-110
	Dietoxifenilacetato	73-78-85
	p-clorofenilpropionato	83-86
	tropanato	100-103
20	mandelato	80-84-85
	fenoxiacetato	113
	dimetoxibenzoato	108-110
	Malonato	140-141
	Etilbenzoquinolisilacetato	117-119
25	Yatrenato	182-184

Las sales pueden ser recristalizadas a partir de alcohol.

30 La investigación farmacologica de la sal de acido



clorhídrico dió los siguientes resultados: toxicidad: LD₅₀ = 19,0 mg/kg i.v., 95,0 mg/kg. s.c. y por encima de 100 mg/kg p.o. (en ratones). En gatos narcotizados, una dosis de 25 mg/kg., administrada por el duodeno, mostró una fuerte depresión de la presión sanguínea (en el mismo ensayo la perparina no mostró ninguna actividad incluso con dosis de 400 mg/kg.; lo que significa, que la resorción duodenal es esencialmente mejor que en el caso de la perparina). En una solución de Tyrode se observó en el intestino de ratones que la actividad espasmolítica de la sustancia ED₅₀ es de 0,056 mg (en la perparina el mismo valor era de 0,108 mg.). En presencia de suero sanguíneo el mismo valor ED₅₀ era igual a 0,250 mg. (en la perparina de 0,756 mg.).

Ejemplo 2: Se calientan hasta ebullición 104 g. de 3,4-dietoxi-fenilacetil-3,4-dietoxifeniletílida (p. de f.: 108-109°C) en 250 ml. de benzol durante dos horas en presencia de 50 g. de oxiclóruo de fósforo.

Después de esto la mezcla de reacción es mezclada con 300 ml. de agua y 30 ml. de ácido clorhídrico concentrado, y se expulsa el benzol con agitación. El residuo es filtrado en caliente y enfriado seguidamente. El producto precipita en forma de cristales amarillo-claros, los cuales son filtrados, lavados y secados a 80-90°C. Se obtienen 110 g. de clorhidrato de 6,7,3',4'-tetraetoxibenzal-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína; p. de f. 202-206°C. Recristalizados a partir de 2,5 veces su volumen de agua, se obtienen 103 g. de cristales amarillo-claros; p. de f. 211-212°C.

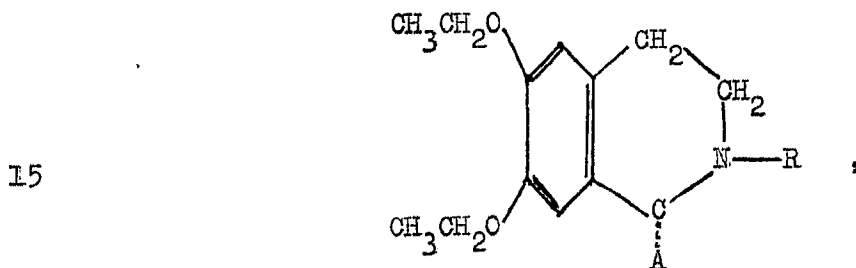
30



N O T A

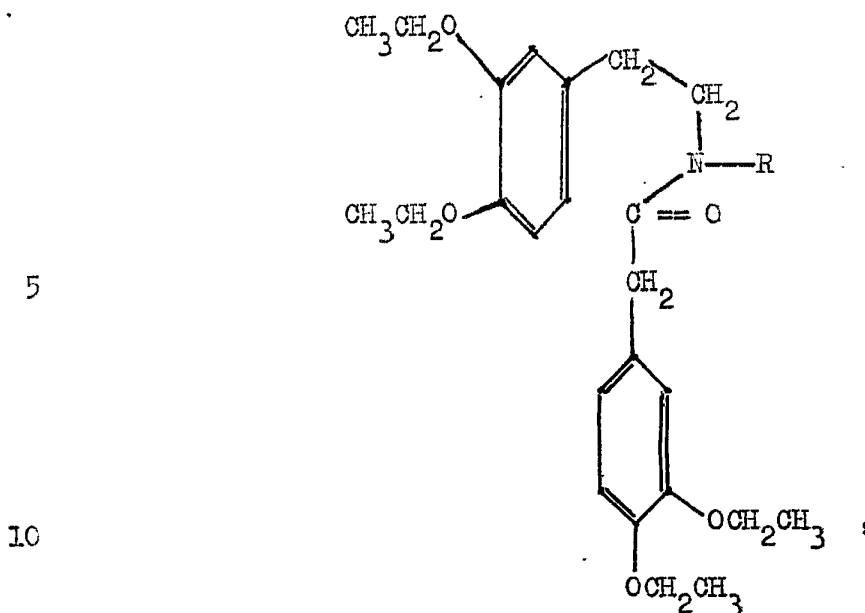
5 Los puntos de invención propia, no nueva, pero no
establecida, practicada ni divulgada en España, que se pre-
sentan para que sean objeto de esta Patente de Introducción
por DIEZ años, son los siguientes:

10 1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de isoquinoleina de formula general I:



20 en que A significa un grupo 3,4-dietoxibenzal y R hidrogeno,
un grupo alcoholo, aralcoholo o arilo, y de sus sales, ca-
racterizado, por que se condensan con cierre del anillo com-
puestos de formula II:

25



15 en que R tiene la significación arriba dada, en presencia de un medio de condensación que fija el agua, a una temperatura por debajo de 100°C , ventajosamente en medio ácido y eventualmente se transforman los productos obtenidos, con

20 ácidos minerales y/u orgánicos, en sales, y/o se liberan las bases a partir de las sales obtenidas.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado, por que se utiliza, como medio de condensación, oxiclururo de fosforo.

3.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de isoquinoleina.

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

30408



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

Madrid,

P. A.

31 Oct 1954

Carla

304698

BPD/.

M. C.