

3402/70

EX-F



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>K</u>

382228

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,  
sus territorios y plazas de soberanía, a  
favor de:

AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE  
(ANVAR)

entidad de nacionalidad francesa, domici-  
liada en 5, rue Bellini, Puteaux, Francia,  
relativa a:

"METODO DE FABRICACION DE ISOQUINOLEINAS  
SUBSTITUIDAS"

=====

Inventores: Claude Marcel Viel, Elie Daniel  
Prudhommeaux, Bernard Pierre Henri  
Delbarre y Bernard Paul Marçot

Prioridad: Solicitud de patente en Francia,  
No. 69 23.765, de fecha 11 julio 1969.

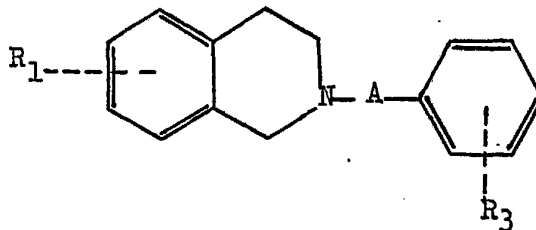


# 382228

## MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La invención se refiere a un método de fabricación de nuevos principios activos de gran valor, constituidos por isoquinoleinas sustituidas para nuevos medicamentos simpaticolíticos. -----

El método según la invención para la fabricación de estas nuevas isoquinoleinas sustituidas, que presentan la fórmula: -----



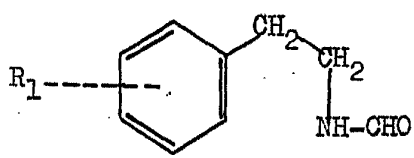
10. en la cual A representa un grupo  $-(CH_2)_n-$  con n variando de 1 a 4;  $R_1$  es un átomo de hidrógeno o representa uno o varios radicales halógenos, alcoilos, alcoxi, aralcoxi, hidroxí, idénticos o diferentes entre sí, fijados en una o varias de las posiciones 5, 6, 7 ó 8 sobre el grupo isoquinoleico, o incluso constituye un grupo dioximetileno fijado en dos posiciones  
 15. próximas de la isoquinoleína sustituida;  $R_3$  es un átomo

382228

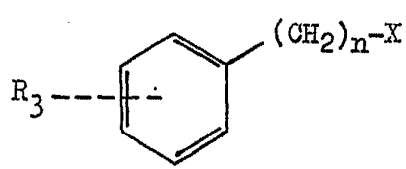
11 J



mo de hidrógeno o representa uno o varios radicales halógeno, nitro, amino, hidroxilo, alcoilo, alcoilo o aralcoilo, idénticos o diferentes entre sí, fijados en posiciones cualesquiera sobre el núcleo fenilo de dichas isoquinoleínas substituídas o incluso constituye un grupo dioximetileno fijado en dos posiciones próximas de la isoquinoleína substituída, está caracterizado porque se produce la ciclización de una N-acil β-feniletilamina de fórmula general: - - - - -



10. en la cual R<sub>1</sub> tiene el significado antes mencionado, en presencia de un agente ciclizante y porque se condensa la dihidro-3,4-isoquinoleína obtenida con un halogenuro de fenilalcoilo de fórmula: - - - - -



15. en la cual R<sub>3</sub> y n tienen el significado antes mencionado y X es un átomo de halógeno y porque se reduce la N-fenilalcoil dihidro-3,4 isoquinoleína obtenida por un borohidruro alcalino o por hidrogenación catalítica. - - - - -

382228

11 JU



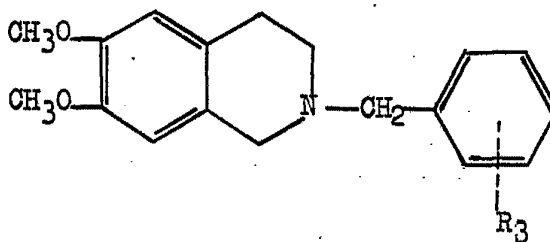
La reacción de ciclización se realiza ventajosamente en presencia, en particular, de oxicloriguro de fósforo o análogo, en el seno de un solvente, tal como el tolueno o el xileno hirvientes. - - - - -

5. El halogenuro de fenilalcofílo utilizado en la reacción de condensación que sigue es ventajosamente un cloriguro de bencilo. Esta condensación se realiza ventajosamente por reflujo en un solvente tal como el acetonitrilo. - - - - -

10. La invención prevé igualmente la fabricación de derivados directos de estas isoquinoleínas substituídas, tales como los que resultan de la cuaternización de su átomo de nitrógeno, o sus sales. - - - - -

15. En las isoquinoleínas substituídas preferidas, utilizadas en los medicamentos según la invención, el radical A está constituído por un grupo monometileno, estando constituídos los mencionados grupos de substitución  $R_1$  por grupos alcoxi, particularmente metoxi, pudiendo asimismo comportar dos grupos  $R_1$  próximos un elemento alcoilo común, particularmente constituir un grupo metileno-dioxilo. - - - - -

20. En particular, el principio activo de los medicamentos según la invención está ventajosamente constituído por una isoquinoleína de fórmula: - - - - -





382228

en la cual R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o constituye radicales hidrógeno, halógeno o metoxilo, idénticos o diferentes, en posiciones cualesquiera sobre el núcleo fenilo de dicha isoquinoleína substituída. - - - - -

5. Los ejemplos siguientes permiten ilustrar la presente invención sin ser, sin embargo, limitativos. - - - - -

Los puntos de fusión han sido tomados en tubo capilar en el aparato Büchi-Tottoli (F<sub>T</sub>) o son puntos de fusión instantáneos tomados con el bloque Maquenne (F<sub>M</sub>) o en un banco Köfler previamente calibrado (F<sub>K</sub>). - - - - -

10. Los espectros infrarrojos han sido registrados en estado puro para los líquidos y en solución en cloroformo o tetracloruro de carbono para los sólidos. - - - - -

15. La pureza de los productos obtenidos ha sido asimismo controlada por cromatografía en capa delgada (C.C.M.) sobre el soporte de sílice conocido bajo la designación "Soporte de sílice G merck". - - - - -

Ejemplo 1

- Preparación de la dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleína

20. Se produce la ciclización a reflujo en tolueno de 38,2 g (0,18 moles) de N-formilhomoveratrilaмина (obtenida a partir de 35,8 g de homoveratrilaamina y de 10,1 g de ácido fórmico al 85% puestos en contacto durante tres horas a 180°C) en presencia de oxiclорuro de fósforo. La mezcla se mantiene

6.  
382228

11 JUL



- a reflujo durante dos horas. Después de enfriamiento, se vierte con precaución el contenido del matraz sobre 1 kg de hielo picado. La fase toluénica se elimina. Se alcaliniza hasta pH 8 con carbonato de sodio sólido. Se extrae con benceno, se lava con agua hasta neutralidad, se seca en sulfato de sodio anhidro y se evapora bajo presión reducida. Después de destilación, se obtienen 24,8 g (rendimiento 71%) de un aceite viscoso amarillo claro;  $E_{0,4} = 132^{\circ}$ . Cristaliza lentamente,  $F_M = 39-40^{\circ}$ . - - - - -
5. C.C.M. Rf = 0,42 (cloruro de metileno + 8% de metanol). - -  
Mancha azul fluorescente en U.V. - - - - -  
I.R. 1615  $\text{cm}^{-1}$  (C = N); 2940  $\text{cm}^{-1}$  (CH). - - - - -
- 10.

- El yodometilato, obtenido por calentamiento de la base bruta antes descrita con yoduro de metilo en alcohol absoluto, presenta, después de recristalización en este último solvente, las características siguientes: - - - - -
15.  $F_M = 218^{\circ}\text{C}$ . - - - - -

Análisis  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ONI}$  (332)

- |             |         |        |        |         |        |
|-------------|---------|--------|--------|---------|--------|
| Calc. % :   | C 43,41 | H 4,55 | N 4,22 | I 38,23 | O 9,59 |
| 20. Tr. % : | 43,22   | 5,04   | 4,05   | 37,68   | 9,66   |

Ejemplo 2

- Preparación del bromuro de dimetoxi-6,7-bencil-2 dihidro-  
-3,4 isoquinoleinjo

25. 5,73 g (0,03 moles) de dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina pura se disuelven en 25  $\text{cm}^3$  de acetonitrilo y se colo-



382228

can en un matraz coronado por un refrigerante ascendente. Se adicionan 5,13 g (0,03 moles) de bromuro de bencilo en 25 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo por medio de un tubo de bromo. Se deja durante una hora a temperatura ambiente, después se calienta media hora a reflujo. Se evaporan bajo vacío 40 ml de solvente. El mencionado bromuro cristaliza rápidamente; se obtienen 10 g de un compuesto amarillo (rendimiento = 83%). Se recrystaliza en etanol de 96° hasta fusión constante  $F_T = 191-192^\circ$ . - - - -

Análisis C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>NBr (362)

10.	Calc. % :	C 59,72	H 5,57	N 3,87	Br 22,08
	Tr. % :	59,92	5,64	3,69	22,01

Ejemplo 3

- Preparación de la dimetoxi-6,7 bencil-2 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleina

15. En un matraz provisto de un refrigerante y de un tubo de bromo, se introducen 0,83 g (0,022 moles) de borohidruro de sodio. Siendo el matraz agitado magnéticamente y enfriado por un baño de hielo, se introducen lo más rápidamente posible 7,9 g (0,022 moles) de bromuro de dimetoxi-6,7 bencil-2 dihidro-3,4 isoquinoleinio disueltos en 50 cm<sup>3</sup> de metanol puro.

20. Después de la adición, se quita el baño de hielo y se agita durante una noche a la temperatura ambiente. Se evapora la mitad del solvente bajo presión reducida, se adicionan 100 cm<sup>3</sup> de agua, se extrae con éter, se lava con agua, se seca en sulfato de sodio anhidro, después se evapora al baño maría. Se obtienen

25. 6,1 g de un líquido amarillento (rendimiento 98,5%). - - - -

382228

11



I.R. (película) ausencia de banda C = N.

- Preparación del bromhidrato de dimetoxi-6,7 bencil-2 tetra-  
hidro-1,2,3,4 isoquinoleina

5. 3 g de base se disuelven en el mínimo de etanol de 96° (solubilización en caliente, después se deja enfriar). Se adicionan 3 cm<sup>3</sup> de ácido bromhídrico al 40%. El bromhidrato cristaliza rápidamente. Se recristaliza en etanol hasta fusión constante. Se obtienen 2,6 g de bromhidrato puro.-----

F<sub>T</sub> = 224-225°.-----

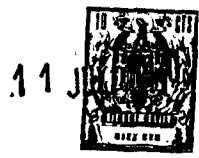
10. Análisis C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>NBr (364)

Calc. % :	C 59,39	H 6,09	N 3,85	Br 21,95
Tr. % :	59,11	6,16	3,65	21,98

Ejemplo 4.

15. - Preparación del cloruro de dimetoxi-6,7 (dimetoxi-3',4' bencil)-2 dihidro-3,4 isoquinoleinio.

20. Se prepara previamente cloruro de dimetoxi-3,4 bencilo. En un matraz coronado por un refrigerante provisto de una protección de cloruro de calcio, y equipado con un tubo de bromo coronado por una protección de cloruro de calcio, se introducen 40 g (0,16 moles) de alcohol dimetoxi-3,4 bencilo en 250 cm<sup>3</sup> de éter anhidro y 10 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra secada con potasa. Se adicionan, poco a poco, 40 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo recién destilado. Después de la adición, se calienta 1 h 30 min a reflujo. Después de enfriamiento, se  
25. vierte con precaución sobre 500 g de hielo picado. Se extrae



382228

con éter, se lavan las fases etéreas con una solución diluída de carbonato de sodio, después con agua, se seca en sulfato de sodio y se evapora al baño maría. Se obtienen 30,8 g (rendimiento 70%) de un líquido aceitoso que no tarda en cristalizar. - - - - -

5.

$F_M = 45^{\circ},5$ ; Teniendo en cuenta su inestabilidad, el cloruro se emplea inmediatamente. - - - - -

El cloruro de dimetoxi-6,7 (dimetoxi-3',4' bencil)-2-dihidro-3,4 isoquinoleinio se obtiene, según el método descrito en el ejemplo 2 para la obtención del bromuro de dimetoxi-6,7 bencil-2 dihidro-3,4 isoquinoleinio, a partir de 10 g (0,052 moles) de dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina en 50 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo y de 9,70 g (0,052 moles) de cloruro de dimetoxi-3,4 bencilo en 50 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Después de reacción, se evapora el solvente bajo vacío, después se adiciona de nuevo un poco de acetonitrilo y después éter. Se decanta el éter, se adiciona una mezcla de éter y de cloruro de metileno (1/1): se produce un ligero enturbiamiento. Se decanta, se adiciona cloruro de metileno solo. La sal cristaliza. Se recristaliza hasta fusión constante en una mezcla de éter y de cloruro de metileno (1/1) y se obtienen 15,9 g de dicho cloruro que funde a  $F_T = 153-154^{\circ}$  (rendimiento: 81%). - - - - -

10.

15.

20.

Ejemplo 5

25.

- Preparación de la dimetoxi-6,7 (dimetoxi-3',4' bencil)-2 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleina

11 JUL



# 382228

Se obtiene, siguiendo el modo operatorio descrito en el ejemplo 3, a partir de 1,7 g (0,042 moles + 10% de exceso) de borohidruro de sodio y de 15,9 g (0,042 moles) de la sal precedente, se obtienen 12,5 g de base hidrogenada en forma de un aceite rojizo (rendimiento = 86%). - - - - -

I.R. Ausencia de banda C = N. - - - - -

-Preparación del bromhidrato de la mencionada isoquinoleina substituída

Se disuelven 9 g de base en el mínimo de etanol.

10. Se adiciona el mínimo de ácido bromhídrico al 40% hasta pH ácido (pH 1). Se deja una noche a temperatura ambiente. No habiendo cristalizado la sal, se evapora bajo vacío y se toma el residuo con acetona. El inicio de la cristalización se efectúa por rascado sobre las paredes del erlenmeyer. El bromhidrato se recristaliza en etanol hasta fusión constante.

15. Se obtienen 7,1 g de bromhidrato puro. - - - - -

Rendimiento = 97%;  $F_T = 205^\circ$ . - - - - -

Análisis.  $C_{20}H_{26}O_4NBr$  (424)

Calc. % :	C 56,65	H 6,18	N 3,30	Br 18,85
20. Tr. % :	56,81	6,21	3,45	18,77

- Preparación del yodometilato de la mencionada isoquinoleina substituída

Se adicionan 40 g (17,6 cm<sup>3</sup>) de yoduro de metilo a 8,2 g (0,024 moles) de base en 150 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Se dejan en contacto una hora, después se calienta media hora a reflujo.

25.

382228

11 JUL



Después de evaporación de los 2/3 del solvente, el yodometilato cristaliza; se obtienen 9,4 g (rendimiento 82%) de un compuesto amarillo que se recrystaliza en etanol al 96% hasta fusión constante.  $F_T = 219-220^\circ$ . - - - - -

5. Análisis  $C_{21}H_{26}O_4NI$  (483)

Calc. % :	C 52,22	H 5,43	N 2,90	O 13,25
Tr. % :	52,05	5,88	2,59	13,42

Ejemplo 6

10. - Preparación del cloruro de dimetoxi-6,7 ortoclorobencil-2 dihidro-3,4 isoquinoleinio

Se obtiene, según el método descrito en el ejemplo 4, a partir de 11,46 g (0,06 moles) de dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina en 50 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo y 9,7 g (0,06 moles) de cloruro de ortoclorobencilo en 50 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo.

15. Después de 1 h de contacto y 1/2 h de reflujo, se evaporan 80 cm<sup>3</sup> de solvente y se produce la cristalización de la sal. Se recrystaliza en acetonitrilo hasta fusión constante; se obtienen 17,9 g (rendimiento 85%) del mencionado cloruro.

$F_T = 196-197^\circ C$ . - - - - -

20. Análisis  $C_{18}H_{19}O_2NCl_2 + 0,5 H_2O$  (361)

Calc. % :	C 59,88	H 5,58	N 3,90	Cl 19,64
Tr. % :	59,65	5,60	3,64	19,62

Ejemplo 7

25. - Preparación de la dimetoxi-6,7 ortoclorobencil-2 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleina



382228

Se obtiene, por reducción por borohidruro según el método descrito en el ejemplo 3. A partir de 19 g (0,05 moles) de la sal de isoquinoleinio en 100 cm<sup>3</sup> de metanol puro y de 2,45 g (0,05 moles) de borohidruro de sodio en el mínimo de metanol, se obtienen 16,8 g (98%) de base en forma de un aceite rojizo.

5. I.R. (película) Ausencia de banda C = N. - - - - -

- Preparación del bromhidrato de la mencionada isoquinoleina substituída

10. A 16,8 g de base disueltos en el mínimo de etanol, se adicionan 20 cm<sup>3</sup> de ácido bromhídrico al 40%. Se adiciona un poco de éter para provocar la cristalización. Se recristaliza en etanol de 96° hasta fusión constante; se obtienen 5 g de bromhidrato que funde a F<sub>m</sub> = 211-212°. - - - - -

Análisis C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>NClBr (398,5)

15.

Calc. % :	C 54,24	H 5,31	N 3,51	Br 20,05
Tr. % :	53,94	5,51	3,45	20,26

Ejemplo 8

- Preparación del cloruro de dimetoxi-6,7 paraclorobencil-2 dihidro-3,4 isoquinoleinio

20. Se obtiene por el método descrito en el ejemplo 6 para la sal correspondiente ortoclorobencilada. A partir de 11,5 g (0,06 moles) de dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina en 50 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo y de 9,7 g (0,06 moles) de cloruro de paraclorobencilo en 50 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se obtienen 16,5 g (rendimiento 78%) del mencionado cloruro que se recristali-

25.



382228

11 JUL

za en acetonitrilo hasta fusión constante.  $F_T = 183-184^\circ$ . -

Análisis  $C_{18}H_{19}O_2NCl_2$  (352)

Calc. % :	C 61,41	H 5,44	N 3,98	Cl 20,15
Tr. % :	61,24	5,59	4,21	19,96

5. Ejemplo 9

- Preparación de la dimetoxi-6,7 paraclorobencil-2 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleina

---

Se obtiene según el método descrito en el ejemplo 7. A partir de 16,5 g (0,047 moles) de la sal del ejemplo 8 en 110  $cm^3$  de metanol puro y de 2,13 g (0,047 moles) de borohidruro de sodio en el mínimo de metanol, se obtienen, después del tratamiento, 13,1 g (rendimiento 75%) de un aceite amarillo anaranjado. - - - - -

I.R. (película) no hay banda C = N. - - - - -

15. - Preparación del bromohidrato de la mencionada isoquinoleina substituida

---

Se disuelven 13,1 g de base en 10  $cm^3$  de etanol de 96°; se adicionan 19  $cm^3$  de ácido bromhídrico al 40%. Se obtiene una cristalización inmediata. Se recristaliza en etanol de 96° hasta fusión constante para obtener 6 g de bromohidrato.  $F_T = 248-249^\circ$ . - - - - -

Análisis  $C_{18}H_{21}O_2NClBr$  (398,5)

Calc. % :	C 54,24	H 5,31	N 3,51	Br 20,05
Tr. % :	54,32	5,41	3,46	20,33

20.

382228

11



382228

Ejemplo 10

Se han preparado de la misma manera las sales de isoquinoleinio y las tetrahydroisoquinoleinas 2-substituidas siguientes: - - - - -

5. - Cloruro de dimetoxi-6,7 (ortofluorobencil)-2 dihidro-3,4 isoquinoleinio

Recristalizado en acetonitrilo;  $F_T = 204^\circ$ ; 50%

Análisis  $C_{18}H_{19}O_2NFCl + 0,5 H_2O$  (345)

Calc. % :	C 62,66	H 5,84	N 4,06	F 5,51	Cl 10,28
Tr. % :	62,47	5,82	3,75	5,21	10,55

10. - Bromhidrato de dimetoxi-6,7 (ortofluorobencil)-2 tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoleina

Recristalizado en isopropanol;  $F_T = 212^\circ$ ; 57%

Análisis  $C_{18}H_{21}O_2NFBr$  (382)

Calc. % :	C 56,59	H 5,54	N 3,67	F 4,97	Br 20,92
Tr. % :	56,30	5,50	3,92	4,64	20,94

15. - Cloruro de dimetoxi-6,7 (metafluorobencil)-2 dihidro-3,4 isoquinoleinio

Recristalizado en acetonitrilo;  $F_T = 225^\circ$ ; 62%

Análisis  $C_{18}H_{19}O_2NFCl$

20. Calc. % :  
Tr. % :

- Bromhidrato de dimetoxi-6,7 (metafluorobencil)-2 tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoleina

Recristalizado en isopropanol;  $F_T = 218^\circ$ ; 80%

Análisis  $C_{18}H_{21}O_2NFBr$  (382)

25. Calc. % : C 56,59 H 5,54 N 3,67 F 4,97 Br 20,92  
Tr. % : 56,44 5,45 3,71 4,89 20,90



382228

- Cloruro de dimetoxi-6,7 (parafluorobencil)-2 dihidro-3,4  
isoquinoleinio

Recristalizado en acetonitrilo;  $F_T = 165^\circ$ ; 54,5%

Análisis  $C_{18}H_{19}O_2NFCl + H_2O$  (354)

5.	Calc. % :	C 61,07	H 5,98	N 3,96	F 5,37	Cl 10,02
	Tr. % :	61,01	5,73	3,98	5,16	10,00

- Bromhidrato de dimetoxi-6,7 (parafluorobencil)-2 tetrahidro-  
1,2,3,4 isoquinoleina

Recristalizado en etanol + 10% de agua;  $F_T = 262^\circ$ ; 80%

10. Análisis  $C_{18}H_{21}O_2NFBr$  (382)

	Calc. % :	C 56,59	H 5,54	N 3,67	F 4,97	Br 20,92
	Tr. % :	56,56	5,44	3,73	4,68	21,16

- Cloruro de dimetoxi-6,7 (dicloro-2',4' bencil)-2 dihidro-3,4  
isoquinoleinio

15. Recristalizado en acetonitrilo;  $F_T = 138^\circ$ ; 57%

Análisis  $C_{18}H_{18}O_2NCl_3 + 0,5 H_2O$  (395,5)

	Calc. % :	C 54,73	H 4,84	N 3,55	Cl 26,90
	Tr. % :	54,77	4,88	3,49	26,74

- Bromhidrato de dimetoxi-6,7 (dicloro-2',4' bencil)-2 tetra-  
20. hidro-1,2,3,4 isoquinoleina

Recristalizado en isopropanol;  $F_T = 245^\circ$ ; 80%

Análisis  $C_{18}H_{20}O_2NCl_2Br$  (433)

	Calc. % :	C 49,93	H 4,57	N 3,24	Cl 16,38	Br 18,46
	Tr. % :	49,72	4,63	3,36	16,33	18,74

25. - Cloruro de dimetoxi-6,7 (dicloro-2',6' bencil)-2 dihidro-  
3,4 isoquinoleinio

Recristalizado en acetonitrilo;  $F_T = 190^\circ$ ; 67%

Análisis  $C_{18}H_{18}O_2NCl$  (386,5)



# 382228

Calc. % : C 55,93 H 4,70 N 3,62 Cl 27,50

Tr. % : 55,78 4,79 3,49 27,64

- Bromhidrato de dimetoxi-6,7 (dicloro-2',6' bencil)-2 tetra-  
hidro-1,2,3,4 isoquinoleina

5. Recristalizado en isopropanol + 10% de agua;  $F_T = 125^\circ$ ; 88%

Análisis  $C_{18}H_{20}O_2NCl_2Br + 0,5 H_2O$  (442)

Calc. % : C 48,91 H 4,79 N 3,17 Cl 16,04 Br 18,08

Tr. % : 48,45 4,74 2,95 15,83 18,76

- Cloruro de dimetoxi-6,7 (dicloro-3',4' bencil)-2 dihidro-3,4  
isoquinoleinio

10.

Recristalizado en acetonitrilo;  $F_T = 190^\circ$ ; 70,5%

Análisis  $C_{18}H_{18}O_2NCl_3$  (386,5)

Calc. % : C 55,93 H 4,70 N 3,62 Cl 27,50

Tr. % : 55,98 4,93 3,51 27,73

15. - Bromhidrato de dimetoxi-6,7 (dicloro-3',4' bencil)-2 tetra-  
hidro-1,2,3,4 isoquinoleina

Recristalizado en isopropanol + 10% de agua;  $F_T = 260^\circ$ ; 98%

Análisis  $C_{18}H_{20}O_2 NCl_2 Br$  (433)

Calc. % : C 49,93 H 4,58 N 3,24 Cl 16,38 Br 18,46

20. Tr. % : 49,93 4,63 3,41 16,02 18,44

- Bromuro de dimetoxi-6,7 (metilendioxi-3',4' bencil)-2 dihi-  
dro-3,4 isoquinoleinio

Recristalizado en acetonitrilo;  $F_T = 215^\circ$ ; 55%

Análisis  $C_{19}H_{20}O_4 NBr$  (406)

25. Calc. % : C 56,20 H 4,97 N 3,45 Br 19,68

Tr. % : 56,08 4,97 3,49 19,84

- Bromhidrato de dimetoxi-6,7 (metilendioxi-3',4' bencil)-2  
tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleina

382228

11 JUL



Recristalizado en isopropanol;  $F_T = 256^\circ$ ; 72%

Análisis  $C_{19}H_{22}O_4NBr$  (408)

Calc. % : C 55,93 H 5,44 N 3,43 Br 19,59

Tr. % : 55,74 5,42 3,51 19,65

5. Las isoquinoleinas substituídas definidas más arriba han revelado poseer una actividad simpaticólfica del tipo de la de la yohimbina sin manifestar, no obstante, ni la toxicidad, ni los efectos secundarios. - - - - -

10. Al solo objeto de ilustrar la invención, de forma sin embargo no limitativa, se presentarán a continuación algunos resultados del estudio farmacológico que ha sido realizado en relación con estas substancias. - - - - -

15. A fin de facilitar la exposición, las substancias ensayadas serán identificadas a continuación por las designaciones arbitrarias siguientes: - - - - -

PV<sub>5</sub> para el bromhidrato de dimetoxi-6,7 bencil-2 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleina; - - - - -

PV<sub>6</sub> para el bromhidrato de dimetoxi-6,7 paraclorobencil-2 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleina; - - - - -

20. PV<sub>7</sub> para el bromhidrato de dimetoxi-6,7 ortoclorobencil-2 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleina; - - - - -

PV<sub>9</sub> para el yodometilato de dimetoxi-6,7 (dimetoxi-3',4' bencil)-2 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleina. - - - - -

ENSAYOS DE TOXICIDAD

25. La toxicidad aguda ha sido determinada en las ratas en ayunas. Los productos han sido administrados por vía oral.

11

JUL



# 382228

La dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) ha sido definida utilizando el método de LITCHFIELD y WILCOXON (J. Pharm. Exp. Therap. 1949, 95, 99-113). Los resultados obtenidos están expresados en la tabla I siguiente. -----

5.

TABLA I

Producto	DL 50 (mg/kg)
PV 5	< 1 000
PV 6	> 2 500
PV 7	1 400
PV 9	> 2 500
YOHIMBINA	80

10.

La comparación de la toxicidad de estas sustancias con la de la yohimbina determinada en las mismas condiciones es, como resulta de la tabla, netamente ventajosa para las primeras.--

15.

La acción simpaticolítica de las sustancias mencionadas ha sido particularmente puesta en evidencia por su acción sobre el sistema cardio-vascular y el sistema nervioso vegetativo, más particularmente: -----

20.

- a) sobre la presión arterial del perro y el gato frente a la adrenalina y a la noradrenalina; -----
- b) sobre la membrana nictitante del gato. -----

382228 11 JUN 1952



Estas acciones han sido puestas en evidencia en el perro y el gato anestesiados con pentobarbital a la dosis de 40 mg/kg, por vía intraperitoneal, y a los cuales han sido administradas dosis de 0,004 mg/kg de adrenalina o de noradrenalina por vía intravenosa, según la técnica descrita por BURN en la obra "Practical Pharmacology, Blackwell, Oxford, '1952". Las tablas II y III siguientes dan los resultados observados en estos animales 15 minutos después de la inyección, por vía intravenosa, de las dosis indicadas de las sustancias experimentadas. - - - - -

La presión arterial era, en el perro, captada a nivel de la carótida por medio de un manómetro de mercurio y registrada sobre un trazado quimográfico. - - - - -

El efecto inhibitor de las acciones de la adrenalina y de la noradrenalina producido por las sustancias administradas (cada fila horizontal se refiere a un perro o gato diferente) está expresado, según el resultado obtenido, o bien por el signo = que traduce un bloqueo completo de estas acciones, o bien por el signo - que traduce una disminución sensible de las mismas acciones, o también por el porcentaje medido de inhibición de estas acciones. Es de notar que, en ciertos casos, se ha observado incluso, bajo la acción de las sustancias experimentadas, una inversión de la acción de la adrenalina. - - - - -

382228

11 JUL



TABLA II

	Productos	Dosis mg/kg	Adrenalina	Noradrenalina
5.	PV 5	10	=	50 %
	PV 5	10	=	-
	PV 5	10	- 54%	- 14%
	PV 5	10	=	
	PV 5	15	=	- 52%
	PV 6	10	=	- 38%
10.	PV 6	10	- 33%	- 21%
	PV 7	10	- 34%	27%
	PV 7	10	- 62%	- 47%
	PV 9	10	- 79%	- 63%

Los movimientos de la membrana nictitante en el gato han sido registrados con la ayuda de una galga de contracción. La acción inhibitoria ejercida por las substancias experimentadas en los gatos (cada fila horizontal se refiere a un gato diferente, está expresada en la tabla III siguiente por el porcentaje de disminucion de la acción de la adrenalina. - - - - -

TABLA III

	Productos	Dosis mg/kg	Efecto sobre la membrana nictitante
20.	PV 5	10	- 56%

382228

11



5.

PV 5	10	- 42%
PV 5	15	- 48%
PV 6	10	- 47%
PV 6	10	- 19%
PV 7	10	- 33%
PV 7	10	- 18%

10.

Estos tests demuestran pues que las sustancias que constituyen el objeto de la invención presentan una acción adrenolítica notable que se halla confirmada por los ensayos positivos tanto en el perro como en el gato. - - - - -

15.

Ha sido igualmente determinado que las sustancias en cuestión estaban, por lo menos hasta un cierto punto, desprovistas de los efectos secundarios que afectan, algunas veces, de forma molesta las posibilidades de utilización de ciertos simpaticolíticos corrientes. - - - - -

20.

En particular el test descrito por WINTER (J. Pharmacol., 1948, 94-97), que utiliza la potencialización del sueño por el hexobarbital en las ratas, ha mostrado la ausencia práctica de acción, incluso a dosis importantes, de las sustancias en cuestión sobre el sistema nervioso central. - - - - -

25.

Las sustancias a estudiar (en suspensión en goma arábica al 10%) han sido administradas por vía intraperitoneal en las cantidades indicadas en la tabla IV siguiente, 15 minutos antes de la inyección, igualmente por vía intraperitoneal, de hexobarbital a la dosis de 100 mg/kg, a unas ratas hembras,

382228

11 JUL



de cepa Swiss, que pesan entre 20 y 25 g. Unas ratas (a las cuales no ha sido anteriormente administrado más que goma arábica al 10%) testigos, han sido igualmente tratadas con hexobarbital (primera fila horizontal de las cifras de la Tabla IV). - - - - -

5.

Los resultados expresados en la tabla IV siguiente muestran que, a dosis incluso muy elevadas, las sustancias en cuestión no tienen prácticamente efecto sobre las duraciones medias del sueño de los animales tratados. - - - - -

10. TABLA IV

Productos 15 mn antes de la administración de hexobarbital 100 mg/kg i.p.	Dosis mg/kg i.p.	Número de animales	Duración media del sueño mn
- (testigos)	-	35	33
PV 5	50	10	36
PV 6	50	8	30
PV 7	50	8	29
PV 9	50	8	31

Todos los tests que han sido previstos demuestran pues de forma muy eficaz el alto poder simpaticolítico de las sustancias experimentadas. - - - - -

Además, este poder, que se encuentra de nuevo en las diferentes isoquinoleinas substituídas que han sido experimentadas, confirma que puede, por analogía con lo que

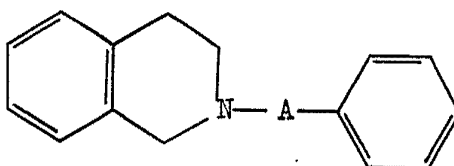
15.

382228 11 JUL



puede ser observado en general en relación con la persistencia de las actividades farmacológicas en los alcaloides conocidos, cuando éstos constituyen el objeto de modificaciones estructurales, ser atribuida a la estructura de base siguiente,

5. común a todas las isoquinoleinas



de manera que los substituyentes en los núcleos isoquinoleícos y fenflicos de esta estructura pueden ser desplazados y cambiados por otros, sin que las isoquinoleinas del tipo en cuestión pierdan su actividad farmacológica o terapéutica. -

10. Los medicamentos según la invención pueden ser administrados en todas las formas usuales para uso oral, rectal o parenteral, en particular en forma de tabletas, comprimidos, granulados, jarabes, supositorios, soluciones inyectables, etc., estando el principio activo, en todas estas formas, asociado con los vehículos, excipientes o soportes corrientes, tales como los utilizados en particular en asociación con la papaverina. Pueden ser administrados en dosis cotidianas máximas que varían de 10 mg a 2 g, preferentemente de 100 mg a 500 mg por vía oral. - - - - -
- 15.

382228

11 JUL



Los medicamentos según la invención están indicados para todas las afecciones que requieran medicamentos vasodilatadores del tipo adrenolítico. Están particularmente indicados para el tratamiento de las arteritis y de las coronaritis, e igualmente para el tratamiento de la hipertensión.-

5.

A consecuencia de lo cual, se obtienen medicamentos simpaticolíticos que su actividad, así como su ausencia de toxicidad y efectos secundarios indeseables, hacen particularmente interesantes para el uso en medicina humana y veterinaria. - - - - -

10.

Experimentos sobre las ratas, particularmente con las substancias PV 6 y PV 7, basadas en el test de WOLFE y MacDONALD, J. Pharm. Exp. Therap. 1944, 80, 301, no han permitido descubrir signos de analgesia, incluso a dosis de 100 mg/kg administradas por vía intraperitoneal. - - - - -

15.

Desde luego, y como resulta además ya de lo que precede, la invención no se limita en modo alguno a aquellos de sus modos de aplicación, ni tampoco a aquellos de los modos de realización de sus diversas partes, que hayan sido más especialmente indicados; la misma abarca, por el contrario, todas las variantes. - - - - -

20.

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

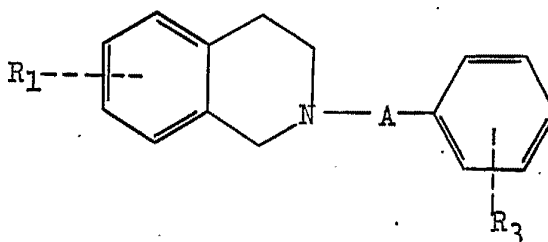
382228

11 JUL

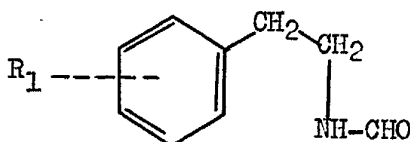


REIVINDICACIONES

1.- Método de fabricación de isoquinoleinas sustituidas, de fórmula: -----



5. en la cual A representa un grupo  $-(CH_2)_n-$  con n variando de 1 a 4;  $R_1$  es un átomo de hidrógeno o representa uno o varios radicales halógenos, alcoilos, alcoxi, aralcoxi, hidroxí, idénticos o diferentes entre sí, fijados en una o varias de las posiciones 5, 6, 7 ó 8 sobre el grupo isoquinoleico, o incluso constituye un grupo dioximetileno fijado en dos posiciones
10. próximas de la isoquinoleina sustituida;  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o representa uno o varios radicales halógeno, nitro, amino, hidroxilo, alcoilo, alcoxilo o aralcoxilo, idénticos o diferentes entre sí, fijados en posiciones cualesquiera sobre el núcleo fenilo de dichas isoquinoleinas sustituidas, o incluso constituye un grupo dioximetileno fijado en dos posiciones
15. próximas de la isoquinoleina sustituida, caracterizado porque se produce la ciclización de una N-acil  $\beta$ -feniletilamina de fórmula general: -----

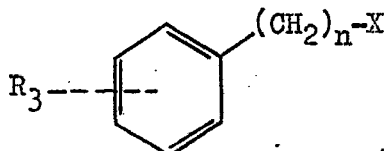


382228

11 J



en la cual R<sub>1</sub> tiene el significado antes mencionado, en presencia de un agente ciclizante y porque se condensa la dihidro-3,4-isoquinoleina obtenida con un halogenuro de fenilalcoilo de fórmula: - - - - -



5. en la cual R<sub>3</sub> y n tienen el significado antes mencionado y X es un átomo de halógeno y porque se reduce la N-fenilalcoil dihidro-3,4 isoquinoleina obtenida por un borohidruro alcalino o por hidrogenación catalítica. - - - - -

10. 2.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de ciclización de la N-acil β-feniletilamina se realiza en presencia de oxicloriguro de fósforo en el seno de un solvente hirviente. - - - - -

3.- Método según la reivindicación 2, caracterizado porque el solvente está constituido por tolueno o xileno. - -

15. 4.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicha condensación se realiza a reflujo en acetonitrilo. - - - - -

20. 5.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la N-acil β-feniletilamina substituída sometida a la ciclización es la N-formilhomorve-

382228 11



ratrilamina, para formar la dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoqui-  
noleina. - - - - -

5. 6.- Método según la reivindicación 5, caracteriza-  
do porque se condensa la dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinolei-  
na con un halogenuro de bencilo. - - - - -

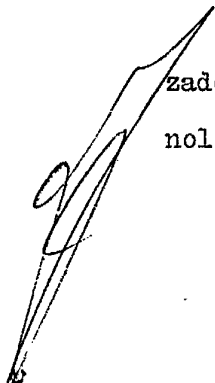
7.- Método según la reivindicación 5, caracterizado  
porque se condensa la dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina  
con un halogenuro de dimetoxi-3,4 bencilo. - - - - -

10. 8.- Método según la reivindicación 5, caracteriza-  
do porque se condensa la dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquino-  
leina con un halogenuro de ortoclorobencilo. - - - - -

9.- Método según la reivindicación 5, caracteri-  
zado porque se condensa la dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoqui-  
noleina con un halogenuro de paraclorobencilo. - - - - -

15. 10.- Método según la reivindicación 5, caracteri-  
zado porque se condensa la dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoqui-  
noleina con un halogenuro de ortofluorobencilo. - - - - -

20. 11.- Método según la reivindicación 5, caracteriza-  
do porque se condensa la dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquino-  
leina con un halogenuro de metafluorobencilo. - - - - -



12.- Método según la reivindicación 5, caracteri-  
zado porque se condensa la dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoqui-  
noleina con un halogenuro de parafluorobencilo. - - - - -

382228

11 JUL



- 13.- Método según la reivindicación 5, caracterizado porque se condensa la dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina con un halogenuro de dicloro-2',4' bencilo. - - - - -
  - 5. 14.- Método según la reivindicación 5, caracterizado porque se condensa la dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina con un halogenuro de dicloro-2',6' bencilo. - - - - -
  - 15. 15.- Método según la reivindicación 5, caracterizado porque se condensa la dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina con un halogenuro de dicloro-3',4' bencilo. - - - - -
  - 10. 16.- Método según la reivindicación 5, caracterizado porque se condensa la dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina con un halogenuro de metilendioxi-3',4' bencilo. - - - - -
  - 15. 17.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque se transforma la isoquinoleina substituída obtenida en su bromhidrato o en su yodometilato.-
  - 20. 18.- "METODO DE FABRICACION DE ISOQUINOLEINAS SUBSTITUIDAS". - - - - -
- Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintiocho hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

dv.

BARCELONA, 11 JUL. 1970

P. A. M. CURELL SUÑOL