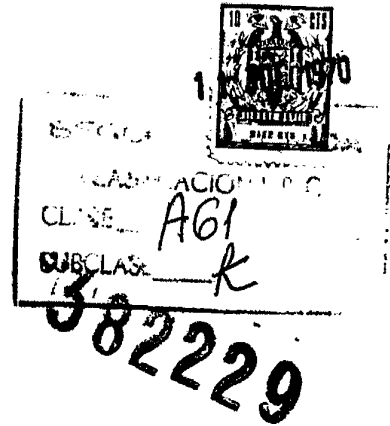


3418/70  
EX-F



382229

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 francesa, domiciliada en 5, rue  
Bellini, Puteaux, Francia, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE ISOQUINO-  
LEINAS SUSTITUIDAS"

=====

Inventores: Claude Marcel Viel, Elie Daniel  
Prudhommeaux, Bernard Pierre Henri Delbarre  
y Philippe Henri Bouvier.

Prioridad: Solicitud de patente en Francia,  
nº 69 23.764, de fecha 11 julio 1969.



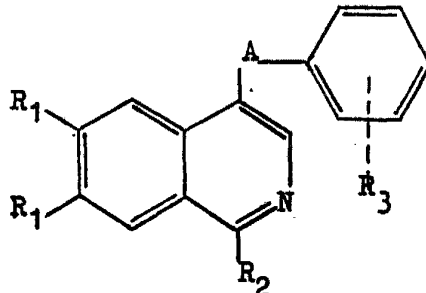
# 382229

## MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5.

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



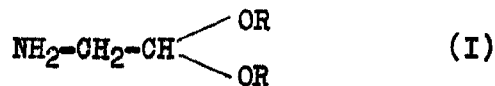
10. en la cual los grupos  $R_1$  son grupos alcoxi o forman juntos un grupo oximetileno; A está constituido por un grupo  $-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_{n-1}-O-$  ó  $-(CH_2)_{n-1}-S-$ , estando entonces el átomo de oxígeno o el átomo de azufre fijado sobre el grupo fenilo, con n variando de 1 a 4;  $R_2$  es un átomo de hidrógeno o un radical alcoilo, arilo o aralcoilo;  $R_3$  es un

15. átomo de hidrógeno o representa uno o varios radicales halógenos, nitro, amino, hidroxilos, alcoilos, alcoxilos o aralcoxilos, idénticos o diferentes entre sí, y fijados en posiciones cualesquiera sobre el núcleo fenilo de di-

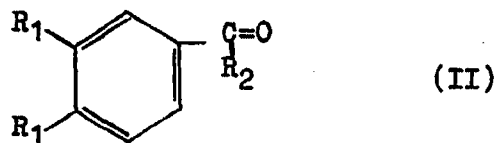


382229

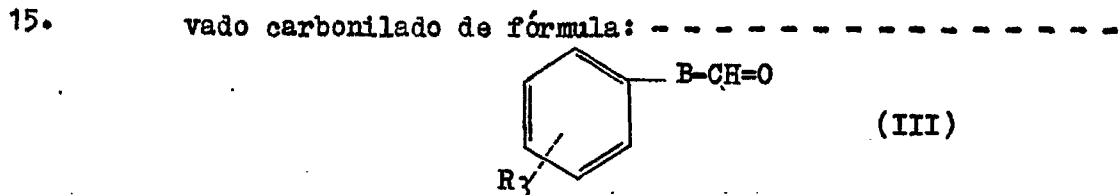
chas isoquinoleinas ~~substituidas~~ o incluso constituye un grupo dioximetileno fijado en dos posiciones próximas de este grupo fenilo, está caracterizado porque en una primera etapa se condensa un aminodiacetal de fórmula: - - - -



5. en la cual los radicales R son grupos alcoilos, particularmente etilo o propilo, con un derivado carbonilado de fórmula: - - - - -



10. en la cual R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado arriba citado; porque en una segunda etapa se produce la hidrogenación de la base de Schiff obtenida para formar el bencilaminodiacetal correspondiente; porque, en una tercera etapa, se trata este bencilaminodiacetal para ciclizarlo en una dihidro-1,2 isoquinoleina que no es aislada y porque, en una cuarta etapa, se condensa esta dihidro-1,2 isoquinoleina con un derivado carbonilado de fórmula: - - - - -



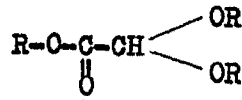
15. en la cual el radical B está constituido por un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n-2</sub>-O- ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>n-2</sub>-S-; y R<sub>3</sub> y n tienen los significados antes citados. - - - - -

La invención prevé igualmente la fabricación de de-

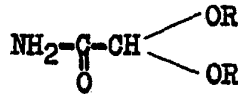


rivados, directos de estas isoquinoleinas substituídas, tales como los que resultan de la cuaternización de su átomo de nitrógeno o sus sales. - - - - -

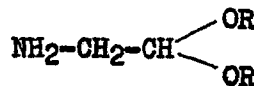
5. El aminodiacetal de partida es ventajosamente un aminoacetal dietílico disponible en el comercio. Este aminoacetal dietílico u otros aminoacetales, tales como el aminoacetal dipropílico, pueden también ser preparados ventajosamente a partir de un diacetal, particularmente etílico, propílico o análogo del éster correspondiente del ácido glicólico de fórmula: - - - - -
- 10.



en la cual R es un radical etilo, propilo o análogo, por la transformación de éste, bajo la acción del amoníaco, en la amida de fórmula: - - - - -



15. y por la reacción de esta amida con hidruro de litio y de aluminio  $\text{LiAlH}_4$  para obtener el mencionado aminoacetal de fórmula: - - - - -



De una manera general, la condensación del amino

382229



diacetal de partida con el mencionado derivado carbonilado puede realizarse en etanol absoluto comercial y la hidrogenación catalítica en el seno de un mismo solvente, particularmente en presencia de platino de Adams previamente reducido, también en el mismo solvente, para obtener el bencilaminodiacetal correspondiente en estado prácticamente puro, que puede obtenerse después de destilación del solvente al vacío o que puede, sin inconveniente, utilizarse tal cual para las síntesis ulteriores. Las mencionadas condensación e hidrogenación pueden, además, realizarse simultáneamente.-

La condensación del bencilaminodiacetal, particularmente del (dimetoxi-3,4 bencil) aminoacetal dietílico o dipropílico con los aldehídos se realiza seguidamente, en particular por el modo operatorio general siguiente, indicado a continuación a título no limitativo. - - - - -

En un matraz erlenmeyer provisto de un refrigerante a reflujo, de un agitador magnético y calentado por un baño de aceite, se colocan: - - - - -

- 28,3 g (0,1 moles) de (dimetoxi-3,4 bencil) aminoacetal dietílico y se vierten, agitando, 150 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado. - - - - -

La mezcla se calienta y humea. Se vierten entonces 0,1 moles de aldehído aromático solubilizado o puesto en suspensión en 150 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto comercial. Se calienta media hora a reflujo. Se deja enfriar y se añaden 500 g de agua y de hielo. La solución roja oscura se ex

382229

1\*



- trae varias veces con tolueno, si es necesario en caliente (por ejemplo a 45° para el para-clorobenzaldehído). Después del lavado con agua de las fases toluénicas, secado sobre sulfato de sodio, se evapora el tolueno al vacío y
5. se recupera el aldehído que no ha reaccionado. La solución acuosa se alcaliniza, después de enfriamiento, con lejía de sosa: se observa un cambio de coloración. La base es extraída con éter de la solución alcalina. Se lavan con agua las fases etéreas, se seca sobre sulfato de sodio, se evapora el éter en baño maria (al final bajo vacío). Cuando la
10. base bruta es sólida, se recristaliza en etanol absoluto comercial. - - - - -

- El modo operatorio general relativo a la condensación del (dimetoxi-3,4 bencil) aminoacetal dipropílico con
15. los aldehídos aromáticos es el mismo que con el (dimetoxi-3,4 bencil) aminoacetal dietílico, si bien es necesario calentar una hora a reflujo después de la adición del aldehído aromático en el medio de reacción. - - - - -

- Los ejemplos siguientes permiten ilustrar la presente invención sin, sin embargo, ser limitativos. - - - - -
- 20.

- Los puntos de fusión han sido tomados en tubo capilar en aparato Büchi-Tottoli ( $F_T$ ) o son puntos de fusión instantáneos tomados en bloque Maquenne ( $F_M$ ) o en un banco Köfler previamente calibrado ( $F_K$ ). - - - - -

25. Los espectros infrarrojos han sido registrados en estado puro para los líquidos y en solución en cloroformo

382229

11



5. o en tetracloruro de carbono para los sólidos. Los espectros ultravioletas han sido determinados en solución metanólica. Los espectros de resonancia magnética nuclear han sido tomados en deuterocloroformo, utilizándose el tetrametilsilano como referencia interna. - - - - -

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

10. Ejemplo 1

Preparación del (dimetoxi-3,4 bencil) aminoacetal dietílico:

15. Se hacen reaccionar 33,2 g (0,2 moles) de aldehído verátrico y 26,6 g (0,2 moles) de aminoacetal dietílico en 150 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto comercial. Después de hidrogenación (1/2 h aproximadamente) a temperatura ambiente y bajo 1,7 atmósferas, en presencia de 2 g de óxido de platino de Adams, previamente reducido en 50 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto comercial, se obtienen, evaporándose el solvente a presión reducida, 59,8 g de acetal. El producto bruto es prácticamente puro y no hay ningún inconveniente en utilizarlo tal

20. cual para las síntesis ulteriores. Se obtienen, después de destilación a 130-131<sup>o</sup>/0,1mm, 59,5 g de (dimetoxi-3,4 bencil) aminoacetal dietílico (rendimiento de 99,5%) que presenta las características químicas y físicas siguientes:

25. Análisis C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N (283)

582229



Calc. % :	C 63,66	H 8,90	N 4,95	O 22,61
Tr. % :	63,49	8,94	4,92	22,58

$n_D^{23} = 1,506_3$

I.R. (película): 3510  $cm^{-1}$  (NH libre); 3280  $cm^{-1}$  (NH ligado); 2860  $cm^{-1}$  (OH). - - - - -

5.

Ejemplo 2

Preparación de la dimetoxi-6,7 bencil-4 isoquinoleina base:

10. 56,6 g (0,2 moles) de dimetoxi-3,4 bencilaminoacetaldéhidico, obtenido anteriormente, en forma de base, se condensan en medio ácido con 21,2 g (0,2 moles) de benzaldehído, siguiendo el modo operatorio indicado por BOBBITT, WINTER y KIELY (loc. cit.), modificado. - - - - -

15. La base isoquinoleina se extrae con éter después de alcalinización de la fase clorhídrica. Las fases etéreas se lavan con agua hasta neutralidad, se secan en sulfato de sodio y se evaporan al vacío. Se obtienen 47,5 g (85%) de dimetoxi-6,7 bencil-4 isoquinoleina en forma de un aceite negruzco indestilable, que funde a 94-95°C y que se recristaliza en etanol. - - - - -

20. A fin de obtener su espectro de RMN, se regenera la base a partir de una muestra de su bromhidrato, cuyo modo de preparación se describe a continuación. - - - - -

200 mg de bromhidrato se adicionan a una solución vivamente agitada de sosa al 10%. La base precipita. Se ex-

382229

11



trae con éter, se lava con agua hasta neutralidad, se secan las fases etéreas en sulfato de sodio, después se evapora al baño maria (bajo vacío al final). Se obtiene un aceite amarillo claro que cristaliza en un compuesto blanco.  $F_T = 94-95^\circ$ .

5.

C.C.M., Rf. = 0,8 (cloruro de metileno + 10% de metanol), mancha amarilla.

Análisis  $C_{18}H_{17}O_2N$  (279)

Calc. % : C 77,48 H 6,14 N 5,02 O 11,47

10.

Tr. % : 77,42 6,24 5,09 11,44

I.R. ( $CHCl_3$ )  $1625\text{ cm}^{-1}$  (C = N);  $2970\text{ cm}^{-1}$  (CH).

R.M.N. ( $CDCl_3$ ) 3,84 y 3,98 ppm (2 singuletes, 3H, 3H, 2  $OCH_3$ ); 4,32 ppm (1 singulete, 2H,  $CH_2$  bencílico); 7,08 (1 singulete, 1H); 7,23 (1 singulete, 5H + 1H); 8,3 (1 singulete, 1H); 8,96 ppm (1 singulete, 1H) (en total 9 protones aromáticos y heterocíclicos).

15.

Preparación de derivados de la dimetoxi-6,7 bencil-4 isquinoleina base:

20.

a) Bromhidrato - 15 g de base bruta se disuelven en  $15\text{ cm}^3$  de alcohol de  $96^\circ$ . Se adiciona el mínimo de ácido bromhídrico al 40% para obtener un pH hacia 2; la sal se coagula inmediatamente en masa. Peso: 10,9 g;  $F_T = 195^\circ$ . Se recristaliza en etanol hasta punto de fusión constante  $F_T = 197-198^\circ$ . Después de secado con pistola secador para

25.

el análisis,  $F_T = 199-200^\circ$ .

382229

11 JUN



C.C.M., Rf. = 0,8 (cloruro de metileno + 10% de metanol),  
mancha amarilla. Se observa que las sales tienen los mismos  
Rf que las bases libres. - - - - -

Análisis C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>NBr (360)

5.	Calc. % :	C 60,05	H 5,04	N 3,89	Br 22,20
	Tr. % :	59,76	4,82	4,06	22,36

U.V. (Cary) (metanol)  $\lambda_{max} = 245 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 49750$ ;  $310 \text{ nm}$ ,  
 $\epsilon = 7500$ ;  $325 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 6000$ .

10. b) Picrato - Se disuelven 0,5 g de base bruta y  
0,5 g de ácido pícrico puro en el mínimo de etanol para dar  
una solución límpida en caliente. Se obtienen, después de  
un enfriamiento lento, unos cristales amarillos. Se lavan  
con éter, después se recristalizan en una mezcla etanol-agua  
(1/1). - - - - -

15. Análisis C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>O<sub>9</sub>N<sub>4</sub> (508)

	Calc. % :	C 56,72	H 3,97	N 11,03	O 28,34
	Tr. % :	57,00	4,00	10,76	28,14

$F_T = 177-178^\circ$ .

20. c) Yodometilato - 10 g de base bruta (0,035 moles)  
y 49 g (21,6 cm<sup>3</sup>) de yoduro de metilo (0,35 moles) en 85  
cm<sup>3</sup> de etanol absoluto se calientan 5 minutos en baño ma-  
ría. Se deja enfriar, se lleva al refrigerador, se escurren  
los cristales formados y se recristalizan en alcohol de  
96° hasta punto de fusión constante,  $F_T = 231-232^\circ$ , 3 g. -

382229

11



<u>Análisis</u>	$C_{19}H_{20}O_2NI$	(421)		
Calc. % :	C 54,20	H 4,79	N 3,33	
Tr. % :	54,21	4,76	3,30	

Ejemplo 3

5. Preparación de la dimetoxi-6,7 (dimetoxi-3',4' bencil)-4 isoquinoleina:

10. A partir de 33,2 g (0,2 moles) de veratraldehído, de 26,6 g (0,2 moles) de aminoacetal dietílico y de 33,2 g (0,2 moles) de aldehído verátrico, se obtienen, siguiendo el modo operatorio descrito para la dimetoxi-6,7 bencil-4 isoquinoleina, 52,3 g (77%) de base bruta, aceite rojo negro indestilable. - - - - -

I.R. (película):  $1665\text{ cm}^{-1}$  (C = N);  $2900\text{ cm}^{-1}$  (CH).

15. Preparación de los derivados de la dimetoxi-6,7 (dimetoxi-3',4' bencil)-4 isoquinoleina base:

20. a) Bromhidrato - Se prepara por el método descrito anteriormente para el bromhidrato de la dimetoxi-6,7 bencil-4 isoquinoleina. Después de recristalización en etanol al 75%, funde a  $201-202^{\circ}$ . A partir de 27 g de base, se obtienen 22 g (51%) de bromhidrato. - - - - -

G.C.M., Rf = 0,52 ( $CH_2Cl_2 + 8\% CH_3OH$ )

<u>Análisis</u>	$C_{20}H_{22}O_4NBr$	(420)		
Calc. % :	C 57,15	H 5,28	N 3,34	Br 19,01
Tr. % :	56,91	5,51	3,20	18,94

382229

11



b) Yodometilato - 14,4 g (0,042 moles) de base y 91 g (0,64 moles) (33 cm<sup>3</sup>) de yoduro de metilo se disuelven en 300 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Se deja 1 h a temperatura ambiente, después se calienta media hora a reflujo. Después de concentración al vacío, al tercio de su volumen, la solución deja depositar 7,3 g de yodometilato, cristales amarillo claro que se recristalizan en acetonitrilo. -  $F_T = 237-238^\circ$ .

O.C.M., Rf. = 0,56 (cloruro de metileno + 6 % de metanol)

10. Análisis C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>NI (481)  
 Calc. % : C 52,43 H 5,03 N 2,91 I 26,37 O 13,31  
 Tr. % : 52,61 5,23 3,25 25,83 13,56  
U.V. (Lérès) (metanol)  $\lambda_{max} = 258 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 54112$ ; 316 nm,  $\epsilon = 12985$

15. Ejemplo 4

Preparación de la dimetoxi-6,7 ortoclorobencil-4 isoquinoleína:

A partir de 30 g (0,18 moles) de aldehído verátrico, de 24 g (0,18 moles) de aminoacetal dietílico y de 25,3 g (0,18 moles) de ortoclorobenzaldehído, se obtienen, siguiendo los modos operatorios de los ejemplos 1 y 2, 45 g (79%) de base sólida. - - - - -

I.R. (película): 1612 cm<sup>-1</sup> (C = N); 2930 cm<sup>-1</sup> (CH).

25. Análisis C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N Cl (313,5)  
 Calc. % : C 68,90 H 5,14 N 4,47 Cl 11,30  
 Tr. % : 69,22 5,24 4,39 11,55

382229

11 JUL



Preparación de derivados de la dimetoxi-6,7 ortoclorobencil-4 isoquinoleína:

5. a) Bromhidrato - 10 g de base bruta se disuelven en el mínimo de alcohol de 96%. Se adiciona el mínimo de ácido bromhídrico al 40%. Precipita un compuesto blanco que se recristaliza en etanol hasta fusión constante. - - -

$F_T = 199-200^\circ$ .

C.C.M., Rf. = 0,68 (cloruro de metileno + 6% de metanol)

Análisis  $C_{18}H_{17}O_2NClBr$  (394,5)

10. Calc. % : C 54,80 H 4,53 N 3,56 Br 20,25 Cl 8,99 O 8,11  
Tr. % : 54,33 4,27 3,79 20,04 8,45 8,33

U.V. (Léres) (metanol)  $\lambda_{max} = 242 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 51332$ ;  $297 \text{ nm}$ ,  
 $\epsilon = 7232$ ;  $317 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 7397$ ;  $329 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 6904$

15. b) Picrato - Se obtiene por el método indicado en el ejemplo 2; después de cristalización en la mezcla etanol-agua (1/1) hasta fusión constante. - - - - -

Análisis  $C_{24}H_{19}O_9N_4Cl$  (542,5)

Calc. % : C 53,13 H 3,53 N 10,31 Cl 6,53 O 26,55  
Tr. % : 53,53 3,67 9,90 6,55 26,28

20.  $F_T = 199^\circ$ .

Ejemplo 5

Preparación de la dimetoxi-6,7 paraclorobencil-4 isoquinoleína:

Se obtiene, adoptando los modos operatorios de

382229

11 JUL



los ejemplos 1 y 2, a partir de 29,1 g (0,175 moles) de aldehído verátrico, de 26,6 g (0,2 moles) de aminoacetal dietílico y de 24,5 g (0,175 moles) de paraclorobenzaldehído. Se obtienen 50,3 g de base isoquinoleínica bruta (80%). Se

5. recristaliza en etanol. - - - - -

I.R. (CCl<sub>4</sub>) 1615 cm<sup>-1</sup> (C = N); 2940 cm<sup>-1</sup> (OH);

Análisis C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>NCl (313,5)

Calc. % : C 68,90 H 5,14 N 4,47 Cl 11,30

Tr. % : 68,61 5,19 4,27 11,46

10. Preparación de derivados de la dimetoxi-6,7 paraclorobencil-4 isoquinoleína:

a) Bromhidrato - A 10 g de base bruta en el mínimo de etanol de 96°, se adiciona el mínimo de ácido bromhídrico al 40%. Se obtienen 3,6 g de bromhidrato que se recristaliza en etanol hasta punto de fusión constante, F<sub>T</sub> = 204-205°. - - - - -

C.C.M., Rf. = 0,72 (cloruro de metileno + 5% de metanol), mancha amarilla.

20. Análisis C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> N Cl Br + 0,5 H<sub>2</sub>O (403,5)

Calc. % : C 53,58 H 4,50 N 3,47 O 10,07 Br 19,79 Cl 8,79

Tr. % : 53,82 4,64 3,54 10,11 19,75 8,53

U.V. (Lérès) (metanol) λ<sub>max</sub> = 244 nm, ε = 52854; 313 nm, ε = 9369; 327 nm, ε = 8547.

25. b) Picrato - Se obtiene con la utilización del procedimiento descrito en el ejemplo 2 y después de recrista-

382229

11



lización en la mezcla etanol-agua (1/1),  $F_T = 209-210^\circ$ . - -

Análisis  $C_{24}H_{19}O_9N_4Cl$  (542,5)

Calc. % : C 53,13 H 3,53 N 10,33 Cl 6,53 O 26,55

Tr. % : 53,47 3,60 10,11 6,49 26,58

5. Ejemplo 6

Preparación de la dimetoxi-6,7 metil-1 ortoclorobencil-4 isoquinoleina:

10. A partir de 24 g (0,133 moles) de acetoveratrón, de 17,7 g (0,133 moles) de aminoacetal dietílico y de 18,3 g (0,133 moles) de ortoclorobenzaldehído, se obtienen, por el mismo modo operatorio que en los ejemplos precedentes, 15,3 g de dimetoxi-6,7 metil-1 ortoclorobencil-4 isoquinoleina, sólido de color beig. Después de lavado en éter anhidro,  $F_T = 128^\circ$ . - - - - -

15. Preparación de derivados de la dimetoxi-6,7 metil-1 ortoclorobencil-4 isoquinoleina:

20. a) Bromhidrato - A 10,4 g de base bruta disuelta en el mínimo de isopropanol, se adiciona el mínimo de ácido bromhídrico al 40%. Se precipita bromhidrato por adición de éter anhidro. Se recristaliza hasta punto de fusión constante en isopropanol anhidro.  $F_T = 198-199^\circ$ . - - - - -

C.C.M., Rf. = 0,50 (cloruro de metileno + 5% de metanol), mancha amarilla.

Análisis  $C_{19}H_{19}O_2NClBr$  (409)

382229

1<sup>o</sup> JUL 1971

Calc. % : C 55,79 H 4,68 N 3,42 Cl 8,67 Br 19,54  
 Tr. % : 55,78 4,79 3,55 8,83 19,41

U.V. (Lérès) (metanol)  $\lambda_{\max} = 244 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 53042$ ;  $296 \text{ nm}$ ,  
 $\epsilon = 17382$ ;  $313 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 19427$ ;  $327 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 18405$ .

5. b) Picrato - Se prepara en solución etanólica, según el modo operatorio descrito en el ejemplo 3. Lavado en éter y después recristalizado en una mezcla etanol-agua (1/1) hasta punto de fusión constante.  $F_m = 214-215^\circ$ . - - -

Análisis  $C_{25}H_{21}O_9N_4Cl$  (557)

10. Calc. % : C 53,90 H 3,80 O 25,81 N 10,06 Cl 6,37  
 Tr. % : 53,84 3,82 25,45 10,01 6,28

#### Ejemplo 8

- De la misma manera han sido preparadas las bases isoquinoléicas siguientes, así como sus bromhidratos. Se indica para algunas de estas sustancias los solventes en los cuales han sido recristalizadas. - - - - -
- 15.

Dimetoxi-6,7 orto-fluorovencil-4 isoquinoleína - Base líquida; Rendimiento = 70%.

- Bromhidrato -  $F_m = 202-203^\circ$ ; (etanol); Rendimiento = 42%.
- 20.

Análisis  $C_{18}H_{17}O_2NFBr$  (378)

- Calc. % : C 57,15 H 4,53 N 3,71 F 5,02 Br 21,13  
 Tr. % : 57,19 4,54 3,74 5,09 20,92

382229

11



Dimetoxi-6,7 meta-fluorobencil-4 isoquinoleina - Base líquida;  
Rendimiento = 70%

Bromhidrato -  $F_T = 196-197^{\circ}$ ; (etanol al 70%);

Análisis  $C_{18}H_{17}O_2 NBr$  (378)

5. Calc. % : C 57,15 H 4,53 N 3,71 F 5,02 Br 21,13  
Tr. % : 57,23 4,51 3,69 4,89 21,31

Dimetoxi-6,7 para-fluorobencil-4 isoquinoleina -  $F_T = 139-140^{\circ}$   
(alcohol); Rendimiento = 70%

Análisis  $C_{18}H_{16}O_2 NF$  (297)

10. Calc. % : C 72,70 H 5,42 N 4,71 F 6,39  
Tr. % : 72,33 5,40 4,82 6,15

Bromhidrato -  $F_T = 209-210^{\circ}$ ; (etanol al 70%);  
Rendimiento = 50%

Análisis  $C_{18}H_{17}O_2 NBr$  (378)

15. Calc. % : C 57,15 H 4,53 N 3,71 F 5,02 Br 21,13  
Tr. % : 56,86 4,43 3,48 4,75 21,16

Dimetoxi-6,7 (dicloro-3',4' bencil)-4 isoquinoleina -  $F_T = 154-155^{\circ}$   
(etanol); Rendimiento = 77%

Análisis  $C_{18}H_{15}O_2 NCl_2$  (348)

20. Calc. % : C 62,07 H 4,34 N 4,03 Cl 20,37  
Tr. % : 62,00 4,48 4,08 20,42

Bromhidrato -  $F_T = 206-207^{\circ}$  (metanol); Rendimiento  
= 42%

382229 11 JUL



Análisis  $C_{18}H_{16}O_2NCl_2Br$  (429)

Calc. % : C 50,37 H 3,76 N 3,26 Cl 16,52 Br 18,62

Tr. % : 49,72 3,73 3,10 16,31 18,74

Dimetoxi-6,7 (trimetoxi-3',4',5' bencil)-4 isoquinoleina.

5.  $F_T = 168-169^\circ$  - Rendimiento = 67%

Análisis  $C_{21}H_{23}O_5N$  (369)

Calc. % : C 68,27 H 6,28 N 3,80

Tr. % : 67,75 6,30 3,32

Bromhidrato -  $F_T = 232-233^\circ$ ; Rendimiento = 30%

10. Análisis  $C_{21}H_{26}O_6N Br + H_2O$  (468)

Calc. % : C 53,85 H 5,60 N 2,99 Br 17,07

Tr. % : 52,34 5,24 3,04 17,70

Dimetoxi-6,7 (metilendioxi-3',4' bencil)-4 isoquinoleina

$F_T = 138-139^\circ$ ; Rendimiento = 80%

15. Análisis  $C_{19}H_{17}O_4N$  (323)

Calc. % : C 70,58 H 5,30 N 4,33

Tr. % : 70,66 5,42 4,53

Bromhidrato -  $F_T = 218-219^\circ$ ; Rendimiento = 45%

Análisis  $C_{19}H_{18}O_4 N Br$  (404)

20. Calc. % : C 56,44 H 4,49 N 3,47 Br 19,77

Tr. % : 56,32 4,74 3,44 19,47

Dimetoxi-6,7 (N-dimetilamino-4' bencil)-4 isoquinoleina - Base

líquida; Rendimiento = 96%

a) Bromhidrato -  $F_T = 243-244^\circ$ ; (metanol al 70%);

25. Rendimiento = 83%.

382229

11



Análisis  $C_{20}H_{24}O_2N_2Br_2$  (484)

Calc. % : C 49,60 H 4,58 N 5,79 Br 33,01

Tr. % : 49,48 4,78 5,93 33,13

5. b) Diyodometilato - 16 g (0,05 moles) de base bruta y 55 g (0,39 moles) de yoduro de metilo se ponen en contacto. Se produce un calentamiento. Se deja 1 hora en baño maría hacia 50° y se deja hasta el día siguiente a temperatura ordinaria. Se hielan los cristales formados, se secan y se recristalizan dos veces en metanol. Se obtienen 19 g (63%) de yodometilato, cristales amarillos,  $F_T = 216-217^\circ$ .
- 10.

Análisis  $C_{22}H_{28}O_2N_2I_2$  (606)

Calc. % : C 43,58 H 4,66 N 4,62 I 41,87

Tr. % : 43,37 4,70 4,71 41,80

Ejemplo 9

15. Preparación del (metilen-3,4 bencil) aminoacetal dietílico:

Obtenido como en el ejemplo 1 a partir de 98,5 g de piperonal y de 80 g de aminoacetaldietílico, se obtienen 91 g de producto deseado;  $E_{0,8} = 160-163^\circ$ ;  $n_D^{30} = 1,5055$ .

Análisis  $C_{14}H_{21}O_4N$  (267)

20. Calc. % : C 62,90 H 7,92 N 5,24

Tr. % : 62,62 7,88 5,36

Preparación de la metilendioxi-6,7 paraclorobencil-4 isocuinoleína:

25. Se obtiene a partir del (metilen-3,4 bencil) aminoacetal dietílico, según las condiciones descritas más arriba.

382229

11 J



$F_T = 168-169^{\circ}$ ; Rendimiento = 70%

Análisis  $C_{17}H_{12}O_2N$  Cl (297,5)

Calc. % : C 68,57 H 4,06 N 4,71 Cl 11,91

Tr. % : 68,62 4,09 4,70 11,68

5. - Bromhidrato,  $F_T = 248-249^{\circ}$ ; Rendimiento = 30%

Análisis  $C_{17}H_{13}O_2N$  Br Cl (378,5)

Calc. % : C 53,92 H 3,46 N 3,70 Cl 9,37

Tr. % : 53,68 3,47 3,62 9,34

10. Las isoquinoleinas substituídas definidas más arriba han revelado poseer una actividad antiespasmódica del tipo de la papaverina, siendo sin embargo notablemente más importante que ésta, particularmente al nivel del intestino y de las coronarias, presentando una toxicidad netamente más débil y en ausencia de actividad del tipo de la atropina.

15. Con el solo objeto de ilustrar la invención, de forma desde luego no limitativa, se presentarán a continuación algunos resultados del estudio farmacológico que ha sido realizado en relación con estas substancias. - - - - -

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

FV<sub>1</sub> para el bromhidrato de dimetoxi-6,7 bencil-4 isoquinoleína;

FV<sub>2</sub> para el bromhidrato de dimetoxi-6,7 paraclorobencil-4 isoquinoleína;

25.

382229

11 

- PV<sub>3</sub> para el bromhidrato de dimetoxi-6,7 ortoclorobencil-4 isoquinoleina;
- PV<sub>4</sub> para el bromhidrato de dimetoxi-6,7 metil-1 ortocloro bencil-4 isoquinoleina;
- 5. PV<sub>8</sub> para el yodometilato de dimetoxi-6,7 (dimetoxi-3',4' bencil)-4 isoquinoleina.

Ensayos de toxicidad

10. La toxicidad aguda ha sido determinada en las ratas en ayunas. Los productos han sido administrados por vía oral. La dosis letal 50 (DL 50) ha sido definida utilizando el método de LITCHFIELD y WILCOOXON (J. Pharm. Exp. Therap. 1949, 95, 99-113). Los resultados obtenidos están expresados en la tabla I siguiente:

TABLA I

Producto	DL 50 (mg/kg)
PV 1	2300
PV 2	> 2500
PV 3	> 2500
PV 4	> 2500
PV 8	> 2500
(Papaverina (clorhidrato))	450

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

382229



La actividad antiespasmódica importante de las sustancias que forman los principios activos de los medicamentos según la invención ha sido puesta en evidencia por los test variados siguientes. - - - - -

5. Test del órgano aislado de MAGNUS: Este test se aplica a las sustancias a ensayar según el modo operatorio descrito por MAGNUS en Arch. Ges. Physiol., 1904, 107, 123.-

10. Un ileón de cobayo se pone en supervivencia en una cubeta que contiene 20 ml de líquido de tiroides a 37°C. Se realiza un espasmo por medio, o bien de acetilcolina, o bien de histamina, o bien con cloruro de bario. Estas sustancias se dejan en contacto con el órgano hasta la aparición del espasmo máximo. - - - - -

15. Para buscar un efecto antagonista de la sustancia a ensayar, ésta se deja durante 1 mn en el baño. Seguidamente, se realiza de nuevo un espasmo con la ayuda de una de las sustancias precedentemente citadas. - - - - -

20. Se ha determinado la dosis (ED 50 en mcg/ml) que provoca una disminución del 50% del efecto espasmógeno de la acetilcolina, de la histamina y del cloruro de bario. - -

Los resultados han sido relacionados en la tabla II siguiente, en la cual se han representado igualmente los resultados obtenidos con el clorhidrato de papaverina. - - - - -

382229

11



TABLA II

	Papaverina	PV <sub>1</sub> mcg/ml	PV <sub>2</sub> mcg/ml	PV <sub>3</sub> mcg/ml	PV <sub>4</sub> mcg/ml
Acetilcolina 0,05 mcg/ml	6,6 mcg/ml	3,6	1,8	1,8	2,55
Histamina 0,05 mcg/ml	14,3 mcg/ml	3,5	2,8	2,4	2,6
Ba Cl <sub>2</sub> 50 mcg/ml	4,- mcg/ml	2,7	1,8	4,4	2,2

Las sustancias PV<sub>1</sub>, PV<sub>2</sub>, PV<sub>4</sub> han mostrado una actividad superior a la de la papaverina frente al efecto espasmógeno del cloruro de bario, de la histamina y de la acetilcolina, extendiéndose la misma conclusión igualmente a la sustancia PV<sub>3</sub> frente al efecto espasmógeno del cloruro de bario y de la acetilcolina. - - - - -

5.

Test del corazón aislado de LANGENDORFF - Este test se aplica a las sustancias a ensayar según el proceso operatorio descrito por LANGENDORFF en Pflüger's Arch. Ges. Physiol. 1895, 61, 291. Un corazón de conejo se pone en un recinto termostático a 38°C y se perfusiona con líquido de Locke Ringer a 38°C. - - - - -

10.

Con la ayuda del montaje del tipo del descrito en la mencionada publicación, las gotas que provienen del corazón, que pasan frente a una célula fotoeléctrica, son contadas por medio de un aparato registrador. Es así posible determinar el caudal coronario. - - - - -

15.

Este test ha sido aplicado en las mismas condicio

382229

11



nes para la papaverina y para la substancia conocida con la designación "AMPLIVIX". - - - - -

5. Los resultados obtenidos están relacionados en la tabla III siguiente. La actividad antiespasmódica de las substancias ensayadas, que se traduce por un aumento importante del caudal coronario, aparece como muy netamente superior a la de la papaverina y por lo menos igual a la del "AMPLIVIX". - - - - -

TABLA III

Producto	Dosis $\mu$ /ml	Porcentaje de aumento
Papaverina	3	62
AMPLIVIX	0,4	53
PV <sub>1</sub>	0,4	52
PV <sub>2</sub>	0,4	46
PV <sub>3</sub>	0,4	46
PV <sub>4</sub>	0,4	47

10. Estudio sobre la motilidad intestinal en el perro después de perfusión de cloruro de bario.

15. La búsqueda de un efecto espasmolítico intestinal ha sido efectuada en el perro anestesiado con pentobarbital a la dosis de 40 mg/kg, por vía intraperitoneal según la técnica de J. HIDAIGO, C.R. THOMPSON, Arch. Int. Pharmacodyn., 1965, 153, 105-125. - - - - -

Aplicadas en este test, las substancias PV<sub>1</sub>, PV<sub>2</sub>,

382229



5.  $PV_3$  y  $PV_4$  presentan una actividad positiva notable con respecto al peristaltismo intestinal a dosis de 10 mg/kg por vía intravenosa e inhiben durante un tiempo prolongado el espasmo duodenal provocado por la perfusión lenta de una solución de cloruro de bario inyectada a la concentración de 0,1 mg/kg a la velocidad de 1 ml/mn. - - - - -

10. La actividad antiespasmódica de los medicamentos según la invención ha sido puesta también en evidencia por la realización del test de la estimulación del nervio laríngeo superior en el gato según la técnica de DOMENJOZ, Arch. Exp. Path. Pharmac. 1952, 215, 19-24, conforme a la cual se produce en el gato una tos por la excitación eléctrica cada 10 minutos durante 25 segundos del nervio laríngeo superior por medio de impulsos rectangulares proporcionados por un neuroestimulador, particularmente del conocido bajo la designación "neuroestimulador RACIA". - - - - -

20. La administración previa, al gato, por vía intravenosa, en particular de la substancia  $PV_1$  a razón de 15 mg/kg, produce la abolición completa de la tos durante más de 23 minutos y una reducción de la tos durante más de 53 minutos. - - - - -

25. Los resultados parecen aún mejores cuando la substancia es administrada por vía oral. Administrada de esta manera al mismo gato que anteriormente, la misma produce la abolición completa de la tos durante un período que sobrepasa de una hora. Estos resultados son tanto más interesantes dado que muestran que la substancia  $PV_1$  es apta para fran-

382229

11



quear la barrera intestinal, de manera que se puede prever eficazmente la administración oral de estas sustancias a pacientes, contrariamente a numerosos antiespasmódicos corrientes que no pueden ser administrados más que por vía parenteral. - - - - -

5.

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

10.

Ha sido puesto en evidencia, en particular, concretamente por medio de la técnica de comida coloreada de MACHT (J. Amer. Ass., 1931, 20, 558) que estas sustancias tenían un efecto mucho menos importante sobre la propulsión intestinal, particularmente en la rata, que la atropina. - -

15.

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

20.

Las sustancias a estudiar y la papaverina a título de patrón de referencia, en suspensión en goma arábica al 10% (en agua), 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 unos

25.

382229



5. ratones hembras, de cepa Swiss, que pesan entre 20 y 25 g. Unos ratones testigos (a los cuales no ha sido administrada previamente más que la goma arábica) han sido igualmente tratados con el hexobarbital (primera fila horizontal de cifras de la tabla IV). - - - - -

10. Los resultados expresados en la tabla IV siguiente traducen un cambio, por otra parte poco significativo, de las duraciones medias del sueño para dosis muy elevadas de las sustancias en cuestión, cambio que no se extiende aún más que a algunos de entre ellos. - - - - -

TABLA IV

<u>Productos</u> 15 mn antes del hexobarbital 100 mg/kg i.p.	Dosis mg/kg i.p.	Número de animales	Duración media del sueño mn
Testigos	-	35	33
Papaverina	50 20	20 8	45 33
PV <sub>1</sub>	50	16	37
PV <sub>2</sub>	50	7	33
PV <sub>3</sub>	50 20	8 9	65 42
PV <sub>4</sub>	20	10	49
PV <sub>8</sub>	50	8	28

Todos los test que han sido previstos demuestran, pues, de manera muy eficaz, el alto poder antiespasmódico

382229

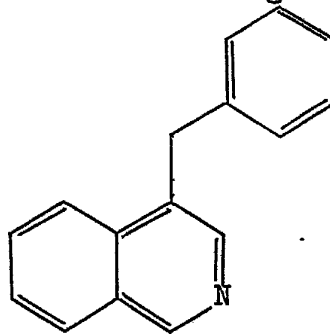
11 JUN 1977



de las sustancias experimentadas. - - - - -

Además, este poder, que se halla de nuevo en las diferentes isoquinoleinas substituídas que han sido experimentadas, confirma que puede ser atribuído, como en el caso de la papaverina, a la estructura de base de la fórmula que puede esquematizarse como sigue:

5.



de manera que los substituyentes sobre los núcleos isoquinoleícos y fenílicos de esta estructura pueden ser desplazados y cambiados por otros sin, por tanto, perder su actividad farmacológica o terapéutica, como se ha demostrado para otros alcaloides tales como la papaverina, la eupaverina o la neupaverina. - - - - -

10.

Los medicamentos que contienen las isoquinoleinas substituídas según la invención se aplican particularmente a los tratamientos de las afecciones que requieran medicamentos espasmolíticos de acción directa. Están particularmente indicados para el tratamiento de los cólicos hepáticos, nefríticos. Están igualmente indicados, en razón de su acción vasodilatadora del tipo espasmolítico, para el tratamiento de las arteritis y de las coronaritis. Están finalmente indicadas para el tratamiento de la hipertensión. - -

15.

20.

382229 11 JU



Los medicamentos según la invención pueden administrarse bajo todas las formas usuales para uso oral, rectal o parenteral, en particular bajo 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 administrarse en dosis cotidianas máximas que varían de 50 mg a 3 g, preferentemente de 500 mg a 2 g. - - - - -

5.

10.

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

15.

Desde luego, y como resulta además de lo que precede, la invención no se limita en modo alguno a aquellos de sus modos de aplicación, ni tampoco a los modos de realización de sus diversas partes, que han 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: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento de fabricación de isoquinoleinas

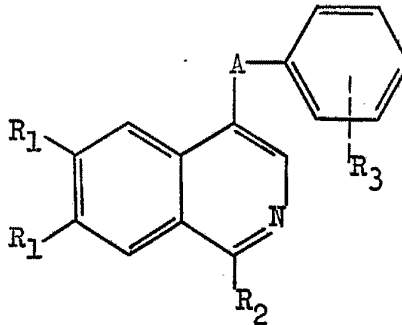
25.

382229

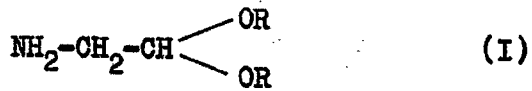
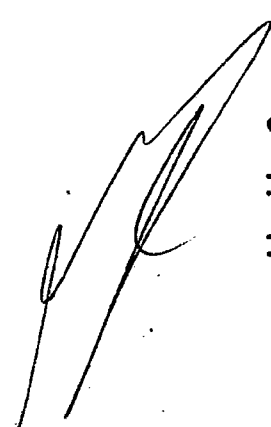
11 JUL 1962



substituídas, de fórmula:



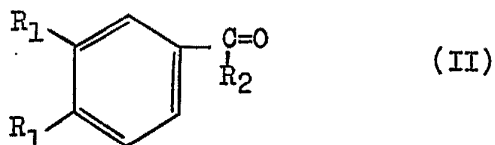
5. en la cual los grupos  $R_1$  son grupos alcoxi o forman juntos un grupo oximetileno; A está constituido por un grupo  $-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_{n-1}-O-$  ó  $-(CH_2)_{n-1}-S-$ , estando entonces el átomo de oxígeno o el átomo de azufre fijado sobre el grupo fenilo, con n variando de 1 a 4;  $R_2$  es un átomo de hidrógeno o un radical alcoilo, arilo o aralcoilo;  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o representa uno o varios radicales halógenos, nitro, amino, hidroxilos, alcoilos, alcoxilos o aralcoxilos,
10. idénticos o diferentes entre sí, y fijados en posiciones cualesquiera sobre el núcleo fenilo de dichas isoquinoleinas substituídas, o incluso constituye un grupo dioximetileno fijado en dos posiciones próximas de este grupo fenilo, caracterizado porque en una primera etapa, se condensa un aminodiacetal de fórmula:
- 15.

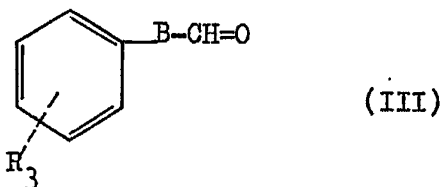
en la cual los radicales R son grupos alcoilos, en particular etilo o propilo, con un derivado carbonilado de fórmula:

382229

11 JUN 1954



5. en la cual  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado mencionado; porque en una segunda etapa se produce la hidrogenación de la base de Schiff obtenida para formar el bencilaminodiacetal correspondiente; porque, en una tercera etapa, se trata este bencilaminodiacetal para ciclizarlo en una dihidro-1,2 isoquinoleína que no es aislada y porque, en una cuarta etapa, se condensa esta dihidro-1,2 isoquinoleína con un derivado carbonilado de fórmula:

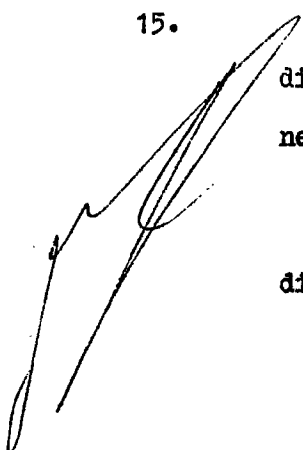


10. en la cual el radical B está constituido por un grupo  $-(CH_2)_{n-1}-$ ,  $-(CH_2)_{n-2}-O-$  ó  $-(CH_2)_{n-2}-S-$  y  $R_3$  y n tienen el significado antes indicado. - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se producen simultáneamente las mencionadas primera y segunda etapas. - - - - -

15. 3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se producen simultáneamente las mencionadas tercera y cuarta etapas. - - - - -

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el derivado carboni-



382220

11 JU



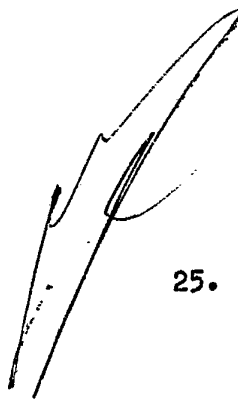
lado (II) utilizado está constituido por el aldehído verátrico y porque el derivado carbonilado (III) utilizado está constituido por el benzaldehído. - - - - -

5. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el derivado carbonilado (II) utilizado está constituido por el aldehído verátrico y porque el derivado carbonilado (III) utilizado está constituido por el aldehído verátrico. - - - - -

10. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el derivado carbonilado (II) utilizado está constituido por aldehído verátrico y porque el derivado carbonilado (III) utilizado está constituido por el ortoclorobenzaldehído. - - - - -

15. 7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el derivado carbonilado (II) utilizado está constituido por el aldehído verátrico y porque el derivado carbonilado (III) utilizado está constituido por el paraclorobenzaldehído. - - - - -

20. 8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el derivado carbonilado (II) utilizado está constituido por la acetoveratróna y porque el derivado carbonilado (III) utilizado está constituido por el ortoclorobenzaldehído. - - - - -



25. 9.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el derivado carboni-

382229

11 JU



lado (III) utilizado está constituido por el ortofluoroben  
zaldehído. - - - - -

5. 10.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 y 2, caracterizado porque el derivado carboni-  
lado (III) utilizado está constituido por el metafluoroben  
zaldehído. - - - - -

10. 11.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 y 2, caracterizado porque el derivado carboni-  
lado (III) utilizado está constituido por el parafluoroben  
zaldehído. - - - - -

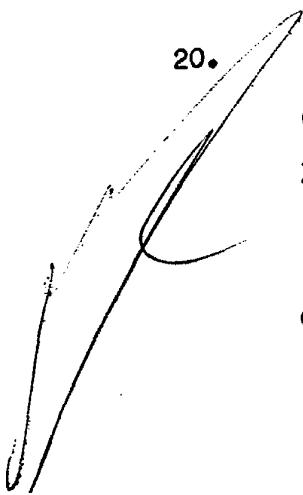
12.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 y 2, caracterizado porque el derivado carboni-  
lado (III) utilizado es el dicloro-3',4' benzaldehído. - - -

15. 13.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 y 2, caracterizado porque el derivado carboni-  
lado (III) utilizado es el trimetoxi-3',4',5' benzaldehído.-

14.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 y 2, caracterizado porque el derivado carboni-  
lado (III) utilizado es el metilendioxi-3',4' benzaldehído.-

20. 15.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 y 2, caracterizado porque el derivado carboni-  
lado (III) utilizado es el N-dimetilamino-4' benzaldehído. -

16.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 y 2, caracterizado porque el derivado carboni-



11 JUL



382229

lado (II) utilizado está constituido por el piperonal y porque el derivado carbonilado (III) está constituido por el p-  
raclorobenzaldehído. - - - - -

17.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-  
5. dicaciones de 1 a 16, caracterizado porque se transforman es-  
tas isoquinoleinas substituidas en sus sales, tales como su  
bromhidrato o su yodometilato. - - - - -

18.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE ISOQUINOLEI  
NAS SUBSTITUIDAS". - - - - -

10. Todo ello conforme se describe y reivindica en la  
presente memoria que consta de treinta y cuatro hojas, folia-  
das y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 11 JUL. 1970

P. A. M. CURELL SUÑEL

mts.