

44873



PATENTE DE INVENCION

OPGS File N° Spain EN-047

SECCION TECNICA	
REGISTRACION	AGI
CLAS.	007
LIBROS	D K

386798

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALQUILENTRIS- Y ALQUILEN TETRAQUIS-ISOQUINOLINAS.

Solicitante: ENDO LABORATORIES INC., entidad norteamericana, residente en 1000 Stewart Avenue, Garden City, New York, EE, UU. de A.

Esta invención se relaciona con nuevos compuestos útiles para inhibir la formación de coagulos sanguíneos, o para disolver dichos coagulos una vez que se han formado, y, más particularmente, la invención se relaciona

5. con nuevos compuestos de alquilentris- y alquilentetraquis-
 -[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina] y -[3,4-dihidroisoquinolina], así como con las sales de adición de ácido de los mismos, farmacéuticamente aceptables.

10. En la formación de un coágulo de sangre, por ejemplo, un trombo, fibrinógeno, una proteína soluble del plasma, se convierte a la fibrina proteínica in-

BAD ORIGINAL

386798

300390



MAR. 1971

soluble. A medida que se deposita la fibrina, ésta atrapa células sanguíneas dentro de su malla para formar un coágulo. En el caso de un trombo, el coágulo interfiere normalmente con el flujo a través del vaso sanguíneo.

5. La defensa del organismo viviente contra tal hecho consiste en la proteína del plasma denominada plasminógeno, la cual, bajo ciertas condiciones, puede ser activada por un "activador", con lo cual el plasminógeno se convierte en la plasmina proteínica. La plasmina posee la propiedad de digerir y destruir de modo eficaz la fibrina (fibrinolisis). La fibrinolisis se traduce en la disolución del coágulo y, en el caso de un trombo, restaura la potencia del vaso.

10. En condiciones normales, el organismo posee bajos niveles de "activador" en la corriente sanguínea. Se cree que pequeñas cantidades de plasminógeno sufren constantemente la conversión a plasmina mediante la acción del "activador".

15. Sin embargo, desde un punto de vista cuantitativo, la cantidad de activador presente normalmente es insuficiente para producir bastante plasmina para lisar la cantidad relativamente grande de fibrina presente en un coágulo, tal como un trombo.

20. La actividad fibrinolítica in vitro es manifestada por muchos compuestos, tales como los ácidos

25.

386798

386798



5 MAR. 1971

sulfónicos aromáticos, los derivados del ácido salicílico, los ácidos grasos de cadena larga y los ácidos insaturados halogenados. No obstante, dichos compuestos no han demostrado tener una actividad fibrinolítica o trombolítica in vivo

5. La actividad fibrinolítica in vivo puede ser inducida por el ácido nicotínico, la procaina, la fenilbutazona, la acetilcolina, epinafrina, serotonina e histamina. Sin embargo, el efecto de estos compuestos es de corta duración, por ejemplo, del orden de unos minutos.

10. Ciertas sulfonilureas y esteroides pueden inducir un incremento de la actividad fibrinolítica, pero un periodo de retardo, del orden de unas horas, precede al lento incremento de la actividad lítica. Los compuestos de este tipo no pueden emplearse cuando se utiliza una sustancia para efectuar la terapia trombolítica, debido a que en tal caso la actividad deberá ser inducida rápidamente para que sea efectiva en la disolución de los coágulos.

20. Para la trombolisis se ha utilizado la estreptoquinasa, una proteína estreptococal, pero los efectos laterales de fibrogenicidad y reacciones anafilácticas han limitado su empleo.

25. Igualmente, se ha utilizado para la trombolisis, la uroquinasa, una proteína aislada de la orina humana, pero las dificultades implicadas en la acumulación de grandes suministros del material de partida, orina



- 4 - | 386798 |

humana, y el costo elevado de la preparación de la sustancia, han proscrito su utilidad general y práctica.

5. Se han empleado también pirógenos bacteriales para efectuar la trombolisis, pero la severidad y la no predecibilidad de las reacciones pirogénicas han prohibido su utilidad.

10. La presente invención proporciona compuestos que inhiben la formación de coágulos de sangre, (inhibiendo la agregación de placas y/o la formación de fibrina) o disuelven dichos coágulos a medida que estos se forman (por fibrinólisis) o una vez que dichos coágulos se han formado (por fibrinólisis). Tales sustancias muestran actividad en mamíferos in vivo, son muy potentes, de gran duración, rápidas en actuar, fácilmente obtenibles y no sufren ninguna de las dificultades asociadas a los materiales de origen natural.

20. Algunos de los compuestos de esta invención pueden utilizarse para realizar la fibrinólisis del coágulo en trombosis agudas. Muchos de ellos poseen la ventaja adicional de la actividad oral y pueden emplearse profilácticamente para mantener una actividad fibrinolítica in crementada durante un largo periodo y disminuir así la aparición de nuevos intentos trombóticos.

25. A partir de la siguiente descripción detallada de las versiones preferidas de la presente soli-

386798

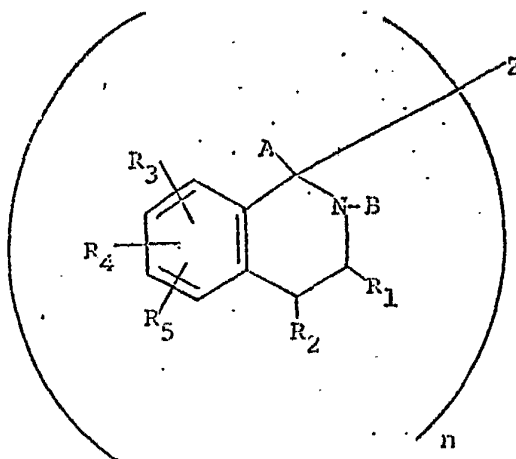


MAR. 1971

5. citud, serán evidentes otros objetos y ventajas de los compuestos descritos en esta invención, métodos para prepararlos y composiciones que contienen dichos compuestos, que son útiles para evitar la formación de coágulos sanguíneos o para proporcionar unos altos niveles constantes de actividad fibrinolítica en mamíferos sin efectos tóxicos, incluso a niveles de dosificación sustancialmente elevados.

Los nuevos compuestos según la invención están caracterizados por la siguiente fórmula general:

10.



15.

en la que A y B son cada una hidrógeno o, tomadas en conjunto, representan un enlace sencillo; R₁ y R₂ representan hidrógeno o alquilo inferior; los sustituyentes R₃, R₄ y R₅ representan hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, hidróxi, alcoxi inferior, alquenoxi inferior, alquinoxix inferior, aciloxi inferior, ariloxi o fenilalcoxi inferior; R₃ y R₄ ó

386798



R_4 y R_5 pueden estar enlazadas para formar un alquilendióxido inferior. Por el término alquilo, alcoxi, etc., "inferior" se quiere dar a entender aquellos grupos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono aproximadamente, excepto para alquilendi-

5. dioxido "inferior" el cual se refiere a alquilendióxido con hasta 3 átomos de carbono; Z representa un radical orgánico que tiene una valencia n, siendo dicho radical un grupo hidrocarburo que puede contener hasta 4 heteroátomos elegidos del grupo consistente en oxígeno, azufre y nitrógeno, pudiendo contener dicho radical hasta tres sustituyentes elegidos del grupo consistente en amino, nitro, halo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, benciloxi, trifluorometilo y alquilendióxido inferior; n representa los números 3 ó 4.

Esta invención se caracteriza también

15. por las sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la citada fórmula general, así como por las composiciones que contienen dichas sustancias. El término "sal de adición farmacéuticamente aceptable" incluye a sales tales como: las sales de ácidos minerales, por ejemplo, hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos y fosfatos, y las sales de ácidos orgánicos, tales como lactatos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, acetatos, p-toluenosulfonatos y bencenosulfonatos, así como otras sales formadas convencionalmente a partir de los ácidos empleados normalmente en la técnica farmacéutica.
- 20.
- 25.

386798

- 7 - | 386798 |



- Los compuestos alquilentris- ó alquilentetraquis- $\sqrt{1,2,3,4}$ -tetrahidroisoquinolina que caen dentro de la fórmula anterior, constituyen unos agentes fibrinolíticos útiles en mamíferos. Dichos materiales poseen adicionalmente la propiedad de inhibir la agregación de placas y de este modo pueden utilizarse para inhibir la formación de coágulos de sangre, así como para disolver dichos coágulos a medida que se forman o una vez que se han formado. Los compuestos alquilentris- ó alquilentetraquis- $\sqrt{3,4}$ -dihidroisoquinolina, que caen dentro del alcance de la fórmula anterior, son unos compuestos intermediarios para la preparación de los correspondientes compuestos tetrahidroisoquinolina y en adición, poseen la propiedad de inhibir la agregación de placas. De este modo, tanto los compuestos de tetrahidroisoquinolina como los de dihidroisoquinolina, dentro de la fórmula anterior, son útiles para inhibir la formación de coágulos sanguíneos.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de la invención se preparan haciendo reaccionar ácidos tri- y tetracarboxílicos seleccionados, o sus derivados (ésteres, cloruros y similares), con fenetilaminas adecuadamente sustituidas. Las tri- y tetrafenetilamidas así obtenidas son ciclizadas por deshidratación a los compuestos de 3,4-dihidroisoquinolina dentro del alcance de la fórmula anterior, de acuerdo con la síntesis de Bischler-Napieralski (véase, por ejemplo, Whaley
- 20.
- 25.

- 8 | 386798



et al, Organic Reactions VI, 74 (1951); y Bergstrom, Chem. Revs. 35, 218 (1944)), como ya conocen las personas expertas en el arte. La ciclización se efectúa haciendo reaccionar las amidas con oxocloruro de fósforo (POCl_3) por sí mismo o diluido con una cantidad igual de un disolvente adecuado, por ejemplo, benceno o tolueno. Las dihidroisoquinolinas así producidas se convierten ulteriormente, por reducción, a las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas de la citada fórmula. La etapa de reducción se efectúa empleando, por ejemplo, borohidruro sódico en solución alcohólica o hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano.

A partir de la química implicada en la obtención de los productos de esta invención, será evidente que su preparación se traduce en la formación de mezclas de diastereoisómeros. Se ha encontrado que todos estos isómeros exhiben actividad fibrinolítica o actividad inhibitoria de la agregación de placas. Por consiguiente, la fórmula preferente abarca a todos los isómeros que surgen durante la síntesis de estos compuestos. La designación de los compuestos de la fórmula por nombres y por fórmulas durante toda la memoria y reivindicaciones incluye a todos los isómeros y mezclas de los mismos. La preparación de cualquier estereoisómero particular a partir de una mezcla de dichos isómeros, caen dentro de la competencia de cualquier persona experta en el arte. Una técnica típica comprende la reacción de la

4473

386798



mezcla de isómeros de cualquier compuesto dado con un estereoisómero particular de un ácido ópticamente activo para formar una mezcla isomérica de sales de adición de ácido. Estas sales tendrán diferentes propiedades físicas y pueden separarse por medios conocidos.

5.

Las funciones oxigenadas son generalmente beneficiosas para lograr una actividad máxima en la disolución de coágulos y, dentro de un aspecto preferido de esta invención, en los radicales R₃, R₄ y R₅ se incluyen uno o más funciones alcoxi inferior, tales como metoxi, isopropoxi, butoxi o una función metilendioxi. Estas funciones son más eficaces cuando están situadas en las posiciones 6 y 7 de los anillos tetrahydroisoquinolínicos.

10.

15.

La Z variable representa, en muchos casos, el residuo existente después de la separación de los grupos carboxi del ácido tri- ó tetracarboxílico que se empleó para producir el compuesto de la invención. Tipos representativos de grupos orgánicos que pueden representar a la Z variable incluyen: alcano triilo, alcanotetriilo, alcanotriilo con 1 a 3 heteroátomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, fenilalcanotriilo, bencilalcanotriilo y bencilalcanotriilo, alcanotetriilo sustituidos con 1 a 4 átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, cicloalcanodihidrotetraetileno, tetrahydropirandihidrotetraetilo, tetrahydropirandihidrotetraetileno y similares. En adición, la Z variable

20.

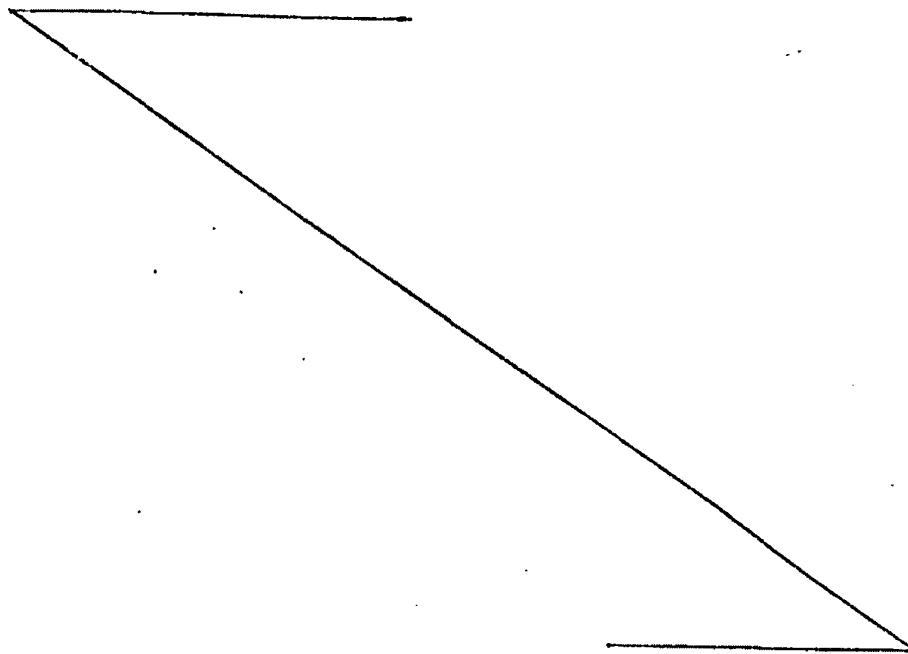
25.

- 10 386798 19



puede contener sustituyentes tales como amino, nitro, halo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, benciloxi, trifluormetilo o un sustituyente alquilendioxo inferior. En muchos casos, la Z variable contendrá de 5 a 18 átomos de carbono.

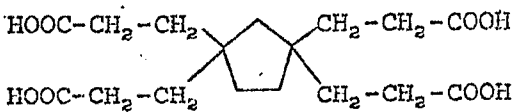
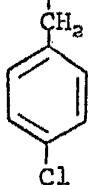
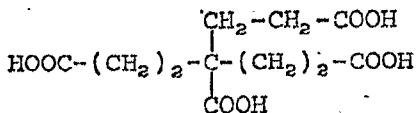
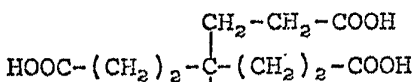
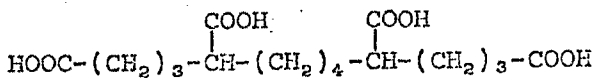
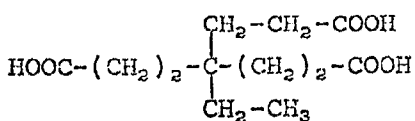
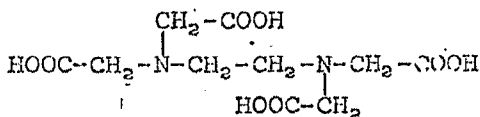
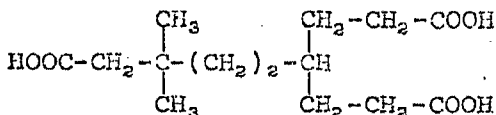
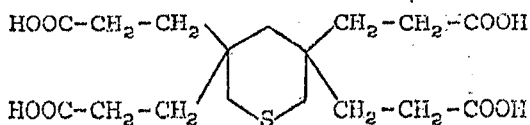
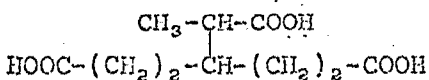
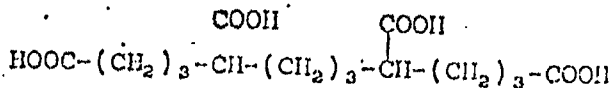
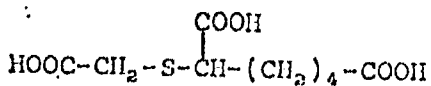
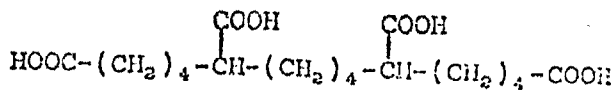
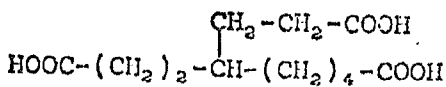
5. Así, la cadena Z que une a los grupos tetrahidroisoquinolina y dihidroisoquinolina en la fórmula anterior, puede variar dentro de amplios límites, con retención de potencia. Sin embargo, la actividad es máxima cuando las mitades individuales isoquinolónicas están separadas por cadenas de 3 a 10 átomos de carbono. La naturaleza de Z se determina por los ácidos tri- y tetracarboxílicos o sus derivados (ésteres, cloruros y similares) empleados en la síntesis de los compuestos que caen dentro de la citada fórmula genérica. Ácidos representativos que pueden emplearse en la obtención de compuestos biológicamente potentes del tipo anterior, son los siguientes:



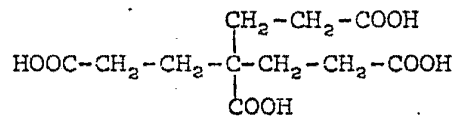
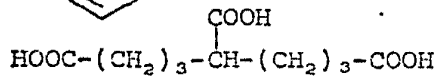
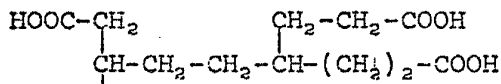
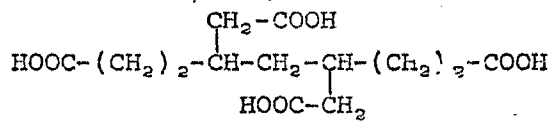
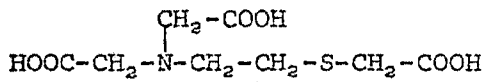
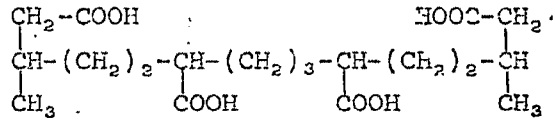
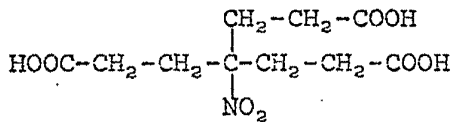
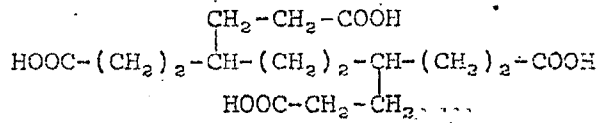
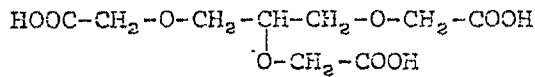
386798



5 MAR. 1971



386798



4-6-73



386798

Dentro de la amplia clase de compues-

tos 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina fibrinolíticamente acti-
vos de la invención, existen varias clases preferidas de
compuestos. Tales clases preferidas incluyen los siguien-

5. tes compuestos:

I. Tris/1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquino-

linil/alcanos, en los cuales la mitad alcano tiene de 5 a 18
átomos de carbono y en los cuales las mitades tetrahidroiso-

10. lo inferior, alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, benci-
loxi o hidroxí.

II. Tetraquis/1,2,3,4-tetrahidro-1-iso-

quinolinil/alcanos, en los cuales la mitad alcano tiene de
7 a 18 átomos de carbono y las mitades tetrahidroisoquino-

15. na pueden estar sin sustituir o pueden contener sustituyen-
tes de alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilendioxi in-
ferior, benciloxi o hidroxí.

III. 1,1'- { 1-/(1,2,3,4-tetrahidro-1-isoqui-

nolinilmetil)tio/pentametileno} bis/1,2,3,4-tetrahidroisoqui-
20. nolinas y 1,1'- { 1-/(1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinilmetil)-
oxi} pentametileno } bis/1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas,

en los cuales las mitades tetrahidroisoquinolina pueden es-
tar sin sustituir o pueden tener sustituyentes de alquilo
inferior, alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, bencilo-

25. xi o hidroxí. Estos compuestos pueden obtenerse reaccionan-



386798

- do primeramente un éster de ácido 3-bromo-2-oxo-ciclohexano carboxílico con un éster de ácido glicólico o un éster de ácido tioglicólico para producir un diéster de ácido 3-(carboximetil)oxi-(ó tio)2-oxociclohexanocarboxílico. Este último compuesto se hace reaccionar con hidróxido sódico, agua y etanol para formar un triéster de ácido 2-(carboximetil)oxi-(ó tio)-heptanodióico. La reacción implicada en esto consiste en la hidrólisis "ácida" conocida de un beta-ceto éster. A continuación, el éster del ácido tricarboxílico se hace reaccionar con una fenetilamina apropiada por la síntesis de Bischler-Napieralski, reduciéndose a continuación para producir los compuestos de la invención.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- IV. 1,1'-[3-bencil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinil)etil]pentametileno} bis[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas} en las que la mitad bencilo puede estar sin sustituir o puede contener hasta 3 sustituyentes de alquilo inferior, alcoxi inferior, halo (fluor, cloro, bromo o yodo), trifluor metilo o alquilendioxi inferior, en el anillo bencénico, y en las que las mitades tetrahidroisoquinolinas pueden estar sin sustituir o pueden contener sustituyentes de alquilo inferior, alcoxi inferior o un sustituyente alquilendioxi inferior, benciloxi o hidróxi. Estos compuestos se preparan cianoetilando primeramente una acetofenona adecuadamente sustituida (los sustituyentes, si los hay, están en el grupo fenilo de la acetofenona) para producir un 3-benzoil-



- 3-(2-cianoetil)-1,5-pentanodicarbonitrilo. El trinitrilo es hidrolizado para producir un ácido 4-benzoil-4-(2-carboxi-etil)-heptanodióico. Después de una reducción Wolff-Kishner (para cambiar el grupo benzoilo a un grupo bencilo), el tri-ácido se esterifica y se hace reaccionar entonces con una fe-
 5. netilamina, se cicliza y se reduce a los compuestos de la invención.
- V. 1,1',1'',1'''-(1,3-cicloalcanedilide-notetraetileno)tetraquis/1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas/,
 10. en las que el anillo cicloalifático contiene de 5 a 8 átomos de carbono y las mitades tetrahidroisoquinolina pueden estar sin sustituir o pueden contener sustituyentes de alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, benciloxi o hidroxí.
15. VI. 1,1',1'',1'''-(3,5-tetrahidrotiopi-randilidenotetraetileno)tetraquis/1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas/ y 1,1',1'',1'''-(3,5-tetrahidropirandilidenotetraetileno)tetraquis/1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas/, en las que las mitadas isoquinolina pueden estar sin sustituir o pueden contener sustituyentes de alquilo inferior, alcoxi infe-
 20. rior, alquilendioxi inferior, benciloxi o hidroxí.
- VII. 1,1',1'',1'''-(nitrotrialquileno) t-
 tris/1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinas/, en las que cada
 25. alquileno contiene individualmente de 1 a 3 átomos de carbono, y en las que las mitades tetrahidroisoquinolinas

386798



lina pueden estar insustituidas o pueden contener sustituyentes de alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, benciloxi o hidroxí.

VIII. 1,1',1'',1'''-alquilenodinitrilotetra

5. tetra(alquilenos)/tetraquis[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas] en las que el alquilenos contiene de 2 a 8 átomos de carbono y cada alquilenos contiene individualmente 1 ó 2 átomos de carbono; y las mitades tetrahidroisoquinolina pueden estar sin sustituir o pueden contener sustituyentes de alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, benciloxi o hidroxí. Estas isoquinolinas incluirían compuestos tales como 1,1',1'',1'''-(etilenodinitrilotetrametileno)tetraquis[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas], 1,1',1'',1'''-(tetramilenodinitrilotetraetileno)tetraquis[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas], y 1,1',1'',1'''-(etilenodinitrilo-N,N-dietileno-N,N'-dimetileno)tetraquis[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas].
- 10.
- 15.

- A partir de la consideración de la descripción anterior, es evidente que existe una amplia variedad de compuestos que están dentro del alcance de la fórmula anterior. En dicha fórmula, las diversas variables R_1 - R_5 y Z pueden ser cualesquiera de una amplia variedad de grupos. Por ejemplo, grupos R_1 y R_2 representativos específicos incluyen al hidrógeno, metilo, etilo, propilo, hexilo y similares. Grupos R_3 , R_4 y R_5 ilustrativos son el hidró-
- 20.
- 25.

386798



geno, metoxi, etoxi, butoxi, hexiloxi, metilo, etilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, cloro, bromo, yodo, fluor aliloxi, 2-buteniloxi, 2-propiniloxi, acetoxi, fenoxi, benciloxi, metilondioxi, etilendioxi, trimetilondioxi, hidroxii y similares.

5.

Una característica sobresaliente de los compuestos de la fórmula anterior, consiste en que carecen relativamente de toxicidad. Aunque dichos compuestos son activos a niveles de dosificación muy bajos, es posible superar los niveles efectivos mínimos en amplios márgenes sin que se encuentren unas reacciones adversas importantes. Esto permite que los compuestos sean empleados dentro de amplios límites sin que se produzcan efectos secundarios indeseables, como con tanta frecuencia se encuentra tras una sobre dosis inadvertida de otras sustancias de gran potencia.

10.

Por ejemplo, por administración intraperitoneal a ratas, de trihidrocloruro de 1,1'-{3-/2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-isoquinolinil)etil/heptametileno} bis[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina], un compuesto dentro del alcance de la anterior fórmula genérica, se encontró que era efectivo en la inducción de fibrinólisis a 0,01 mg/kg y a 10 mg/kg (una diferencia de 1.000 veces en dosis) sin producir toxicidad alguna.

15.

Ciertos compuestos representativos, dentro del alcance de la presente invención, fueron ensayados

20.

25.



- dos con respecto a la actividad fibrinolítica por el método de lisis total del coágulo sanguíneo, que es una variación del procedimiento de Billimoria et al. (Billimoria, J. D., Drysdale, J., James, D.C., MacLagan, N.F., Lancet II, 471 (1959)). En este método, se toma sangre de ratas administradas intraperitonealmente con un compuesto fibrinolítico y se diluye en una proporción de 1 : 10. Se coagula una cantidad standard con trombina, se incuba a 37°C durante 4 horas y se determina la cantidad de coágulo que se ha
5. lisado. La dosis ED₅₀ de un compuesto es la cantidad, en mg/kg, que causará la lisis del 50 % del coágulo bajo las condiciones anteriores. Estos valores ED₅₀ para los diversos compuestos ensayados se indican en la siguiente tabla, identificándose cada uno de los compuestos por el número del
10. ejemplo dado a continuación, en los cuales se describen sus síntesis. Como base comparativa, se muestra al final de la tabla el índice de bisobrina en este ensayo (1,1'-tetrametilénbis[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina], meso isómero) (Schor, J.M.: Chemical Control of Fibrinolysis-Thrombolysis. New York, Wiley-Interscience, 1970, pp. 113-34 (cf. fig. 4.7, p. 123)).
- 15.
- 20.

386798



ACTIVIDAD FIBRINOLITICA DE LOS COM-
PUESTOS DE LA INVENCION

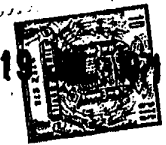
=====

	<u>Ejemplo nº</u>	<u>ED₅₀</u>
	1.1	0,02
5.	2.1	0,03
	5.1	0,06
	6.1	< 0,6
	7.1	< 0,1
	8.1	< 0,4
10.	10.1	0,5
	15.1	0,04
	16.1	0,03
	17.1	0,8
	17.3	0,7
15.	18.1	< 0,6
	19.1	0,03
	Standard dihidrocloruro de bisó- brina	0,5



Se ensayó otra selección de compuestos representativos de la presente invención, incluyendo algunos indicados en la tabla anterior, con respecto a su capacidad para inhibir la agregación de plaquetas. Se centrifugó, para obtener plasma rico en plaquetas, sangre citratada en total de personas voluntarias, que no habían tomado medicina alguna durante la semana anterior. Tras la adición de ADP (difosfato de adenosina) a este plasma rico en plaquetas, se incubó a 37°C con agitación constante, en un agregómetro, pudiéndose observar cambios de densidad óptica causados por la agregación de plaquetas. De este modo, se determina el grado de agregación de plaquetas inducida por ADP de cada una de las muestras de sangre empleadas. Los compuestos a ensayar se incubaron durante 5 minutos antes de la adición de ADP. La ED₅₀ de un compuesto es la cantidad, en μ /ml, que reduce la agregación de plaquetas en un 50 % bajo las condiciones anteriores.

Estos valores ED₅₀ para los diversos compuestos se demuestran en la tabla siguiente, identificándose de nuevo los compuestos por el número del ejemplo en el cual se describe su síntesis. Como base comparativa, al final de la tabla se indica el valor de dipiridamol (persantina, 2,2',2'',2'''-(4,8-dipiperidinopirimido[5,4-d]pirimidina-2,6-diil)dinitrilo/tetraetanol), un vasodilatador coronario clínicamente usado, y que en general se reconoce



como eficaz contra la agregación de placas inducidas por ADE y trombosis experimental (Didisheim, P., Bowie, E.J., Owen, C.I.A., Mayo Clin. Proc. 45, 51 (1970)).

5.

ACTIVIDAD INHIBITORIA DE AGREGACION DE
PLACAS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION
=====

<u>Ejemplo Nº</u>	<u>ED₅₀</u>
1.1	6
1.1a	< 40
7.1a	< 40
10. 15.1a	27
17.1a	< 40
18.1	9
18.1a	6
19.1a	< 40
15. Standard dipiridamol	270

Los compuestos de esta invención son también activos por administración intravenosa, intramuscu-



lar, oral y rectal.

Las composiciones de esta invención contienen un compuesto de la fórmula anterior, o una sal de adición de ácido no tóxica del mismo, junto con un vehículo.

5. El vehículo puede ser sólido o líquido y las composiciones pueden tener la forma de tabletas, cápsulas rellenas de líquido, cápsulas rellenas secas, grageas, píldoras, soluciones acuosas, soluciones no acuosas, jaleas, supositorios, jarabes, suspensiones, pulverizaciones, polvos, y similares.
10. Las composiciones pueden, y en muchos casos lo hacen, contener agentes preservativos, colorantes y sazonantes adecuados. Algunos ejemplos de vehículos que pueden emplearse en la preparación de los productos de la invención son: cápsulas de gelatina, azúcares, tales como lactosa y sucrosa, celulosa, metilcelulosa y acetato-ftalato de celulosa, gelatina, talco, estearato de magnesio, aceites vegetales, tales como aceite de cacahuetos, aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma petrolato líquido, polietilenglicol, glicerina, sorbitol,
15. propilenglicol, etanol, agar, agua y salina isotónica.
- 20.

- En la preparación de las composiciones de la invención, para usos farmacéuticos, se utilizan las prácticas y precauciones acostumbradas. Las composiciones dirigidas a la administración parenteral deberán ser estériles y esto puede conseguirse empleando ingredientes estéri-
- 25.



les y llevando a cabo la producción bajo condiciones asépti
cas o esterilizando la composición final por cualquiera de
los procedimientos usuales, tal como filtración milípora.

Deberá tomarse las debidas precauciones para que no exista

5. ninguna condición incompatible entre el componente activo y
el diluyente, agente preservativo o sazonzante, o en las con-
diciones empleadas en la preparación de las composiciones.

Las composiciones de la invención pue-

den introducirse en los mamíferos por via oral, rectal o

10. parenteral. Esto puede efectuarse inyectando los preparados
líquidos intravenosamente, intramuscularmente, intraperito-
nealmente o subcutáneamente, por ingestión, en los casos de
preparados sólidos y líquidos, por aplicación local a las
membranas mucosas, en el caso de jaleas, supositorios, ta-
15. bletas y similares, por inhalación de pulverizaciones o
nieblas de los preparados líquidos y similares.

La invención se ilustra por los siguien

tes ejemplos no limitativos, en los cuales todas las tempe-
raturas especificadas son en grados centígrados y en los
20. cuales las temperaturas de descomposición se identifican
por ("desc.") según sea necesario.



386798

19 JUL 1947

EJEMPLO 1

=====

TRIHIDROCLORURO DE 1,1'-{ 3-[2-(1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXI-1-ISOQUINOLINIL)ETIL]HEPTAMETILENO } BIS [1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXIISOQUINOLINA].

5.

TRIHIDRATADO.

Una mezcla de 100 g del éster de trimetilo del ácido 4-(2-carboxietil)nonanodióico y 210 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, se agita y calienta a 180 - 200°C durante 5 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfría

10.

a 50°C aproximadamente, y se disuelve en un litro de cloroformo. La solución se lava 3 veces con porciones de 800 ml de ácido clorhídrico 1 : 1, y a continuación con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. El filtrado se separa del disolvente a presión reducida, el residuo se disuelve en una cantidad mínima de acetona y la solución se añade, con agitación, a un exceso de éter anhidro enfriado en hielo seco. La triamida resultante, que se separa, se filtra y funde a 101 - 103°C, después de la recristalización en etanol.

15.

Una mezcla de 100 g de la amida y 400 ml de oxiclорuro de fósforo diluido con un volumen igual de benceno anhidro, se somete a reflujo, se protege de la humedad, durante 5 horas, se enfría y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se hidroliza cuidadosamente

20.

Una mezcla de 100 g de la amida y 400 ml de oxiclорuro de fósforo diluido con un volumen igual de benceno anhidro, se somete a reflujo, se protege de la humedad, durante 5 horas, se enfría y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se hidroliza cuidadosamente

c



- con agua y la solución clara, así obtenida, se extracta una vez con 500 ml de cloroformo. El extracto clorofórmico se desecha, se enfría la capa acuosa y se neutraliza con hidróxido sódico acuoso al 50 %, tras lo cual se extracta 3 veces con porciones de 800 ml de cloroformo. A continuación, los extractos clorofórmicos combinados se lavan completamente con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se filtran. El filtrado se separa del disolvente a presión reducida, el residuo (1.1a) se disuelve en 500 ml de etanol
5. absoluto y se trata con 13, 5 g de borohidruro sódico, añadido en pequeñas porciones con vigorosa agitación. La mezcla se somete a reflujo a continuación, en ausencia de humedad, durante 5 horas, se enfría y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se trata con aproximadamente un
10. litro de agua y se extracta 3 veces con porciones de 800 ml de benceno. Los extractos bencénicos combinados se lavan completamente con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se filtran. El residuo obtenido a partir del filtrado, después de separar el disolvente a presión reducida se
15. disuelve en una cantidad mínima de benceno anhidro y la solución se añade, con agitación, a un litro de éter absoluto, saturado con cloruro de hidrógeno seco. La sal que se separa se filtra rápidamente, se lava repetidamente con éter anhidro, se seca con aire, se disuelve en la cantidad
20. requerida de cloroformo puro y se añade, con agitación, a
- 25.



un exceso de éter anhidro. El sólido así obtenido se filtra rápidamente, se lava por entero con éter anhidro y se seca en un desecador a vacío, para producir (1.1), el compuesto del título, p.f. 175 - 198°C (desc.).

5. Para purificar el intermediario (1.1a), el residuo bruto obtenido después de separar el cloroformo, se convierte en el hidrocioruro, en éter, y la sal resultante se absorbe en cloroformo. La precipitación con éter, seguida por dos reprecipitaciones adicionales en la solución de cloroformo por éter rinde trihidrocioruro de 1,1'-{3-[2-(3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-1-isoquinolinil)etil]heptametileno} bis[3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquilolina]trihidratado (1.1a) como un sólido amarillo, p.f. 130 - 150°C (desc.).
- 10.

15. Cuando para la preparación de 1.1, en el procedimiento anterior, la 3,4-dimetoxifenetilamina, se reemplaza por una cantidad equimolar de:

- 4-allyloxi-3-metoxifenetilamina,
3,4,5-trimetoxifenetilamina,
3,4-dimetoxi- α -metilfenetilamina,
20. 3,4-dimetoxi- β -metilfenetilamina,
3,4-dimetoxi- α, β -dimetilfenetilamina,
3-etoxi-2-isopropoxifenetilamina,
4-butoxi-3-metoxi- α -metilfenetilamina,
m-metilfenetilamina,
25. m-clorofenetilamina,



2,3-dimetilfenetilamina,
2,3-dimetoxifenetilamina,

respectivamente, se obtienen los siguientes productos:

- 5. (1.2) trihidrocloruro de 1,1'- { 3- [2-(7-allyloxi-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-1-isoquinolinil)etil/heptametileno } bis [7-allyloxi-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxiisoquinolina } trihidratado,
- 10. (1.3) trihidrocloruro de 1,1'- { 3- [2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7,8-trimetoxi-1-isoquinolinil)etil/heptametileno } bis [1,2,3,4-tetrahidro-6,7,8-trimetoxiisoquinolina } trihidratado,
- 15. (1.4) trihidrocloruro de 1,1'- { 3- [2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-3-metil-1-isoquinolinil)etil/heptametileno } bis [1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-3-metilisoquinolina } trihidratado,
- 20. (1.5) trihidrocloruro de 1,1'- { 3- [2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-4-metil-1-isoquinolinil)etil/heptametileno } bis [1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-4-metilisoquinolina } trihidratado,
- (1.6) trihidrocloruro de 1,1'- { 3- [2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-3,4-dimetil-1-isoquinolinil)etil/heptametileno } bis [1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-3,4-dimetilisoquinolina } trihidratado,



- (1.7) trihidrocloruro de 1,1'-{3-/2-(6-etoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-isopropoxi-1-isoquinolinil)etil}heptametileno} bis{6-etoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-isopropoxi-1-isoquinolina} trihidratado,
5. (1.8) trihidrocloruro de 1,1'-{3-/2-(7-butoxi-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-1-isoquinolinil)etil}heptametileno} bis{7-butoxi-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-1-isoquinolina} trihidratado,
- (1.9) trihidrocloruro de 1,1'-{3-/2-(1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-1-isoquinolinil)-etil}heptametileno} bis{1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-1-isoquinolina} trihidratado,
- 10.
- (1.10) trihidrocloruro de 1,1'-{3-/2-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinil)-etil}heptametileno} bis{6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolina} trihidratado,
- 15.
- (1.11) trihidrocloruro de 1,1'-{3-/2-(1,2,3,4-tetrahidro-5,6-dimetil-1-isoquinolinil)-etil}heptametileno} bis{1,2,3,4-tetrahidro-5,6-dimetil-1-isoquinolina} trihidratado,
- 20.
- (1.12) trihidrocloruro de 1,1'-{3-/2-(1,2,3,4-tetrahidro-5,6-dimetoxi-1-isoquinolinil)-etil}heptametileno} bis{1,2,3,4-tetrahidro-5,6-dimetoxi-1-isoquinolina} trihidratado,



EJEMPLO 2

=====

TETRAHIDROCLORURO DE 1,1',1'',1'''-(1,4,8,11-UNDECANO
TETRAIL)TETRAQUIS-1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXI-
ISOQUINOLINA/ TETRAHIDRATADO.

5. - A una solución recientemente prepara-
da de 54 g de metóxido sódico en un litro de metanol anhi-
dro; se añaden, con agitación, en una corriente rápida, 156
g de una mezcla comercialmente disponible de los ésteres de
metilo y etilo del ácido 2-oxociclopentano-carboxílico, se-
10. guido, después de 5 minutos, por la adición de 101 g de 1,3-
dibromopropano. La mezcla se agita y refluje durante 14 ho-
ras, se enfría y se filtra, y el residuo se lava con éter.
Los filtrados combinados se separan de los disolventes, bajo
presión reducida, el residuo se trata con agua y entonces
15. se extracta 2 veces con éter. Los extractos etéreos combina-
dos se lavan con agua se secan sobre sulfato magnésico an-
hidro y se filtran. El líquido obtenido por separación del
disolvente del filtrado, a presión reducida, se destila a
vacío. Se recoge el 1,4,8,11-undecanotetracarboxilato de te-
20. traetilo, punto de ebullición 215 - 220°C/0,5 mm.

Una mezcla de 36,4 g de este tetraés-
ter y 90 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, se calienta con agi-
tación a 180 - 200°C, durante 5 horas, en una atmósfera de



- nitrógeno, se enfría a 50°C aproximadamente y se añade a 500 ml de cloroformo. La solución resultante se lava 3 veces con porciones de 600 ml de ácido clorhídrico 1 : 1, a continuación con agua y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro
5. filtrándose luego. El filtrado se separa del disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en metanol, añadiéndose a un gran exceso de éter anhidro. El producto se separa como un sólido espeso, el cual se filtra, se lava con éter anhidro y se seca al aire.
10. De la tetramida amorfa así obtenida, se mezclan 28 g con 110 ml de oxiclорuro de fósforo, refluéndose durante 5 horas. El residuo obtenido por evaporación de la mezcla a sequedad, a presión reducida, se trata cuidadosamente con agua y la solución clara resultante se extrae
15. 2 veces con 400 ml de cloroformo. Los extractos clorofórmicos se desechan y se enfría la capa acuosa, alcalinizándose fuertemente con hidróxido sódico acuoso al 50 %, tras lo cual se extrae 3 veces con porciones de 300 ml de cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan completamente
20. con agua, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtran. El filtrado se separa del disolvente a presión reducida se disuelve el residuo en 100 ml de etanol absoluto y se trata con 5 g de borohidruro sódico, añadido en pequeñas porciones, con agitación. La mezcla, protegida de la humedad,
25. se refluje durante 5 horas con agitación y se evapo-



ra entonces a sequedad bajo presión reducida. El residuo se trata con 500 ml de agua y se extracta 3 veces con porciones de 300 ml de benceno. Los extractos bencénicos combinados se lavan completamente con agua, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtran. El residuo que queda tras eliminar el disolvente del filtrado, a presión reducida, se disuelve en una cantidad mínima de benceno anhidro y se añade a 500 ml de éter anhidro saturado con cloruro de hidrógeno anhidro. El tetrahidrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,4,8,11-undecanotetraill)tetraquis[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina] tetrahidratado (2.1) así obtenido, una vez purificado por disolución en una cantidad mínima de metanol seguido por reprecipitación con un exceso de éter anhidro, funde a 180 - 212°C (desc.) (sint. a 75°C).

15.

EJEMPLO 3
=====

TETRAHIDROCLORURO DE 1,1',1'',1'''-(3,5-TETRAHIDROTIOPIRANDIILIDENO TETRAETILENO)TETRAQUIS[1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXIISOQUINOLINA]TETRAHIDRATADO

20. A una solución agitada de 23,2 g de tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona en 250 ml de dioxano, mantenida a 50°C, se añaden 4 ml de una solución metanólica al 40 % de hidróxido de N-benciltrimetilamonio (Triton B) seguido,



después de 5 minutos, por la adición rápida, gota a gota, de 45 g de acrilonitrilo. La temperatura de la mezcla se eleva a 85 - 90°C, en unos cuantos minutos, y comienzan a separarse cristales. Después de completarse la adición, la mezcla se agita durante 30 minutos, se diluyen con 250 ml de metano, se filtra y el sólido se lava con metanol y éter. El 4-oxotiopirandilidenotetrapropionitrilo así obtenido funde a 222 - 225/ siendo bastante puro para la siguiente etapa.

5.

10.

15.

20.

A una solución de 76 g de hidróxido sódico y 760 ml de agua, se añaden 133 g de este oxotetrapropionitrilo, se agita la mezcla y se refluje vigorosamente durante 20 horas, filtrándose para separar cualquier impureza no disuelta. El filtrado se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El enfriamiento de la mezcla en un baño de hielo, con fuerte agitación, proporciona cristales incoloros del ácido oxotiopirantetrapropiónico correspondiente que se filtran, se lavan completamente con agua, y se secan al aire. La recristalización en una mezcla de tetrahidrofurano y hexano proporciona el producto puro, p.f. 186 - 188°C.

25.

Se carga una bomba de presión de 3 litros con 54 g de hidróxido sódico en polvo, dispersados en 200 ml de etanol absoluto, 35 ml de hidrato de hidrazina al 100 % y una solución de 83 g del ácido oxotiopirantetrapropiónico en 500 ml de etanol absoluto caliente, se cierra la



- bomba y se calienta a 190 - 210°C durante 18 horas. A continuación se enfría y se desprende, cuidadosamente, el hidrógeno formado durante la reacción. La solución alcohólica sobrenadante se separa y se evapora a sequedad bajo presión reducida. Las sales sódicas que quedan en la bomba se disuelven en una cantidad mínima de agua y se añade al residuo obtenido por evaporación de la solución alcohólica. La solución clara resultante se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae 3 veces con porciones de 500 ml de cloroformo. Los extractos clorofórmicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se separan del disolvente, bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 200 ml de metanol anhidro saturado con cloruro de hidrógeno seco, se deja a temperatura ambiente durante la noche y se separa del disolvente y del cloruro de hidrógeno. El residuo se disuelve en 800 ml de éter y la solución se lava con bicarbonato sódico acuoso saturado, luego con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. El filtrado se separa del disolvente bajo presión reducida y se destila a vacío el líquido residual. El 3,5-tetrahidrotiopirandiilidentetrapropionato de tetrametilo se recoge a 220 - 250°C/0,3 - 0,4 mm.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, el tetraéster se convierte en la tetramida por calentamiento con 3,4-dimetoxifenetilamina, se cicliza la
- 25.



5. tetramida con oxicloloruro de fósforo y se reduce la tetraquis-dihidroisoquinolina así obtenida, sin purificación, con borohidruro sódico, para producir 1,1',1'',1'''-(3,5-tetrahidrotiopirandiilidentetraetileno)tetraquis/1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina/ (3.1), aislada en forma de su tetrahidrocloruro tetrahidratado, p.f. 190 - 200°C (desc.).

10. Se prepara níquel pirofórico mediante lavado de níquel Raney comercial, varias veces, en etanol absoluto, y refluendo a continuación los sólidos centrifugados durante 3 horas en etanol absoluto. Una mezcla de 20 g de este níquel y 2 g de tetrahidrocloruro de 1,1',1'',1'''-(3,5-tetrahidrotiopirandiilidentetraetileno)tetraquis/1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina/, se refluje, durante 2 días, en etanol al 70 %. La mezcla se centrifuga, se decanta el líquido del níquel, el cual se lava 2 veces con etanol caliente y una vez con agua, y los lavados combinados se evaporan a sequedad a presión reducida. El residuo se elabora al igual que en el ejemplo 1 para producir 1,1'-{3,5-dimetil-3,5-bis/2,(1,2)3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-isoquinolinil)etil/heptametileno} bis/1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina/,(3.2), aislado en forma de su tetrahidrocloruro.

25. Siguiendo la misma secuencia de etapas indicada anteriormente para el compuesto (3.1), pero utilizando tetrahidro-4H-piran-4-ona en lugar de tetrahidro-4H-



tiopiran-4-ona se prepara la 1,1',1'',1'''-(3,5-tetrahidropi-
randiilidenotetraetileno)tetraquis/1,2,3,4-tetrahidro-6,7-
dimetoxi-1-isoquinolina/,(3.3), aislado en forma de su tetra
hidrocloruro.

5.

EJEMPLO 4

=====

TETRAHIDROCLORURO DE 1,1',1'',1'''-(1,3-CICLOPENTANO-
DIILIDENOTETRAETILENO)TETRAQUIS/1,2,3,4-TETRAHIDRO-
6,7-DIMETOXIISOQUINOLINA/ TETRAHIDRATADO

- En una bomba de presión, se calienta,
10. a 190 - 210°C, durante 18 horas, una mezcla de 185 g de áci-
do 2-oxo-1,3-ciclopentanodiilidentetrapropiónico, 1 litro
de etanol absoluto, 100 g de hidróxido sódico en polvo y 65
ml de hidrato de hidrazina al 100 %. La bomba se abre cui-
dadosamente para liberar el nitrógeno formado durante el
15. transcurso de la reacción, se decanta la solución sobrena-
dante y se evapora a sequedad a presión reducida. Las sales
sódicas que permanecen en la bomba se disuelven en una can-
tidad mínima de agua y la solución se añade al residuo men-
cionado anteriormente. La solución clara resultante se en-
20. fría, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se
extracta 3 veces con porciones de 800 ml de éter. Los extrac-
tos etéreos combinados se secan sobre sulfato de magnesio

386798



- anhidro y se filtran. El filtrado, tras evaporar a sequedad bajo presión reducida, rinde un líquido viscoso el cual solidifica al reposar, para dar ácido, 1,3-ciclopentanodilidentetrapropiónico el cual se recristaliza en una mezcla de benceno y hexano.
5. Una solución de 178 g del ácido tetracarboxílico, disueltos en 600 ml de metanol anhidro, se trata cuidadosamente con 40 ml de ácido sulfúrico concentrado, con agitación, se refluje durante 15 horas y se separa entonces del disolvente in vacuo. El residuo se trata con hielo granizado y con agua y se extracta 3 veces con porciones de 600 ml de éter. Los extractos etéreos combinados se lavan sucesivamente con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y agua, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtran. La separación del disolvente del filtrado, bajo presión reducida, produce un líquido que se destila a vacío. El 1,3-ciclopentanodilidentetrapropionato de tetrametilo destila a 240 - 245°C/0,8 - 0,9 mm y solidifica al reposar. Después de triturar con n-pentano, funde a 50 - 52°C.
10. El éster se convierte, a través de la serie de reacciones indicadas en el ejemplo 1, al tetrahidrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,3-ciclopentanodilidentotetraetileno)tetraquis[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxisoquinolina] tetrahidratado (4.1), p.f. 223 - 228°C (desc.).
15. Cuando, en el procedimiento anterior,
- 20.
- 25.



la 3,4-dimetoxifenetilamina es reemplazada por una cantidad equimolar de:

- m-metoxifenetilamina,
- 4-benciloxi-3-metoxifenetilamina,
- 5. 3,4-metilenodioxifenetilamina,
- 3,4-dietoxifenetilamina,
- β -metil-3,4-metilenodioxifenetilamina,
- 3,4-dimetilfenetilamina,
- fenetilamina,

10. respectivamente, se obtienen los siguientes productos:

(4.2) tetrahidrocloreuro de 1,1',1'',1'''-(1,3-ciclopentanonodilidenotetraetilenotetraquis[1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxiisquinolina] tetrahidratado,

15. (4.3) tetrahidrocloreuro de 1,1',1'',1'''-(1,3-ciclopentanonodilidenotetraetilenotetraquis[7-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxiisquinolina] tetrahidratado,

(4.4) tetrahidrocloreuro de 1,1',1'',1'''-(1,3-ciclopentanonodilidenotetraetilenotetraquis[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-metilenodioxiiisquinolina] tetrahidratado,

20. (4.5) tetrahidrocloreuro de 1,1',1'',1'''-(1,3-ciclopentanonodilidenotetraetilenotetraquis[6,7-dietoxi-1,



- 2,3,4-tetrahidroisoquinolina/ tetrahidratado,
- (4.6) tetrahidrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,3-ciclopentano-
nodiilidenotetraetileno)tetraquis/1,2,3,4-tetra-
hidro-4-metil-6,7-metilenodioxiisoquinolina/ te-
trahidratado,
- 5.
- (4.7) tetrahidrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,3-ciclopenta-
nodiilidenotetraetileno)tetraquis/1,2,3,4-tetra-
hidro-6,7-dimetilisoquinolina/ tetrahidratado,
- (4.8) tetrahidrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,3-ciclopenta-
nodiilidenotetraetileno)tetraquis/1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolina/ tetrahidratado.
- 10.

La reducción del compuesto (4.3) con hidrógeno sobre paladio-carbón vegetal al 10 %, en ácido acético, proporciona el 1,1',1'',1'''-(1,3-ciclopentanodiilideno tetraetileno)tetraquis/1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-7-isoquinolinol/ (4.9), aislado en forma de su tetrahidrocloruro tetrahidratado.

15.

Cuando una porción de 2 gr del compuesto (4.1) se calienta en 20 g de ácido bromhídrico al 48 %, conteniendo 0,2 g de ácido hipofosforoso al 50 %, hasta que cese el desprendimiento de cloruro de hidrógeno o bromuro de metilo, se obtiene el producto desmetilado 1,1',1'',1'''-(1,3-ciclopentanodiilidenotetraetileno)tetraquis/1,2,3,4-te-

20.

440473

- 39 - | 386798 |



trahidro-6,7-isoquinolinadiol⁷, (4.10), aislado en forma de su tetrahidrobromuro tetrahidratado. Por el mismo método, la desmetilación del compuesto (4.2) proporciona el tetrahidrobromuro de 1,1',1'',1'''-(1,3-ciclopentanodiilideno)tetraetileno)tetraquis⁷[1,2,3,4-tetrahidro-6-isoquinolinol⁷ tetrahidratado (4.11).

EJEMPLO 5
=====

10. TETRAHIDROCLORURO DE 1,1'-(3,6-BIS[2-(1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXI-1-ISOQUINOLINIL)ETIL]OCTAMETILENO} BIS[1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXIISOQUINOLINA] TETRAHIDRATADO

15. Una mezcla de 34,6 g de ácido 4,7-bis (2-carboxietil)decanodióico y 72,4 g de 3,4-dimetoxifenetil amina, se calienta a 180 - 200°C, durante 5 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfría a continuación y se disuelve en cloroformo. La solución resultante se lava 3 veces con porciones de 300 ml. de ácido clorhídrico 1 : 1, a continuación con agua y finalmente se seda sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y separación del disolvente del filtrado a presión reducida, produce un sólido que es recristalizado en etanol. La tetramida así obtenida funde a 148 - 150°C.



- Por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, la amida se convierte al tetrahidrocloruro de 1, 1'- { 3,6-bis[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxi-1-isoquinolinil)etil]-octametileno } bis[1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxiisoquinolina] tetrahidratado (5.1), p.f. 210 - 215°C (desc.), por via del compuesto (5.1a), 1,1'- { 3,6-bis[2-(3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-1-isoquinolinil)etil]-octametileno-bis[3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina] }, aislado como un tetrahidrocloruro tetrahidratado amarillo claro, p.f. 218 - 220°C (desc) después de 2 recristalizaciones en isopropanol.

Reemplazando la 3,4-dimetoxifenetilamina en el procedimiento anterior, para la preparación de (5.1), por una cantidad equimolar de:

15. 2,5-dimetoxifenetilamina,
4-benciloxi-3-metoxifenetilamina,
3-metoxi-4-fenoxifenetilamina,
m-metoxifenetilamina,
3-metoxi-4-metilfenetilamina,
2-cloro-3,4-dimetoxifenetilamina,

20. respectivamente, se obtienen los siguientes compuestos:

- (5.2) tetrahidrocloruro de 1,1'- { 3,6-bis[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5,8-dimetoxi-1-isoquinolinil)etil]-octametileno } bis[1,2,3,4-tetrahydro-5,8-dimetoxiisoquinolina] tetrahidratado,



- (5.3) tetrahidrocloruro de 1,1'-{3,6-bis[2-(7-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-1-isoquinolinil)etil]octametileno} bis[7-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxiisoquinolina] tetrahidratado,
- 5. (5.4) tetrahidrocloruro de 1,1'-{3,6-bis[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-7-fenoxi-1-isoquinolinil)etil]octametileno} bis[1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-7-fenoxiisoquinolina] tetrahidratado,
- 10. (5.5) tetrahidrocloruro de 1,1'-{3,6-bis[2-(6-etoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinil)etil]octametileno} bis[6-etoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina] tetrahidratado,
- 15. (5.6) tetrahidrocloruro de 1,1'-{3,6-bis[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-7-metil-1-isoquinolinil)etil]octametileno} bis[1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-7-metilisoquinolina] tetrahidratado,
- 20. (5.7) tetrahidrocloruro de 1,1'-{3,6-bis[2-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-isoquinolinil)etil]octametileno} bis[5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina] tetrahidratado.

La desbencilación del compuesto (5.3) por el método del ejemplo (4.9) da lugar al compuesto (5.8)



1,1'- {3,6-bis[1,2,3,4-tetrahidro-7-hidroxi-6-metoxi-1-isoquinolinil)etil]octametileno} -bis[1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-7-isoquinolinol], aislado (como su tetrahidrocluro tetra hidratado.

5. La desmetilación del compuesto (5.2), y del compuesto (5.6), respectivamente, por el método del ejemplo (4.11) produce los siguientes productos:

10. (5.9) tetrahidrocloruro de 1,1'- {3,6-bis[2-(1,2,3,4-tetrahidro-5,8-dihidroxi-1-isoquinolinil)etil]octametileno} bis[1,2,3,4-tetrahidro-5,8-isoquinolinadiol] tetra hidratado,

15. (5.10) tetrahidrocloruro de 1,1'- {3,6-bis[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-7-metil-1-isoquinolinil)etil]octametileno} bis[1,2,3,4-tetrahidro-7-metil-6-isoquinolinol] tetra hidratado,

EJEMPLO 6

=====

20. TRIHIDROCLORURO DE 1,1'- {1-[1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXI-1-ISOQUINOLINILMETIL)TIO]PENTAMETILENO} BIS-[1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXIISOQUINOLINA] TRIHIDRATADO.

Una solución de 72 g de tioglicolato de etilo, en 30 ml de etanol absoluto, se añade a una solu-

386798



- ml de cloroformo. Los extractos clorofórmicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtran. El filtrado tras separarse del disolvente bajo presión reducida, proporciona un líquido viscoso el cual se disuelve en
5. 150 ml de etanol absoluto, saturándose la solución alcohólica con cloruro de hidrógeno seco y refluándose durante 30 minutos. La separación del disolvente y cloruro de hidrógeno, a presión reducida, proporciona un líquido que se destila en vacío. El éster trietilico del ácido 2-[(carboximetil)tio]heptanodióico se recoge a 208 - 212°C/0,3 - 0,4 mm.
10. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, 11 g del éster así obtenido, tras calentarse con 25 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, producen la triamida correspondiente la cual, sin purificación se cicliza con oxícloruro de fósforo. El producto se reduce con borohidruro sódico para producir el compuesto (6.1), 1,1'-[1/(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-isoquinolinilmetil)tio]pentametileno]bis-[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina], aislado en forma de su trihidrocloruro trihidratado, p.f. 125 -
15. 165°C (desc) (sint. a 100°C).
- 20.

EJEMPLO 7

=====

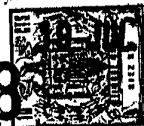
TRIHIDROCLORURO DE 1,1'-[2-FENIL-5-[2-(1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXI+1-ISOQUINOLINIL)ETIL]



HEPTAMETILENO $\}^2$ -BIS $\{$ 1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIME-
TOXIISOQUINOLINA $\}$ TRIHIDRATADO.

- Siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo 1, 28 g del éster trimetílico del ácido 4-(2-carboxietil)-7-fenilnonanodióico, p.e. 190 - 195°C/0,2 mm,
5. tras calentarse con 47 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, producen la triamida correspondiente, p.f. 71 - 75°C, la cual se cicliza con oxiclóruo de fósforo, y el producto resultante (7.1a), se reduce con borohidruo sódico para producir el
10. compuesto (7.1) 1,1'- $\{$ 2-fenil-5- $\{$ 2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxi-1-isoquinolinil)etil $\}$ heptametileno $\}$ bis $\{$ 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxiisoquinolina $\}$, aislado en forma de su trihidroclóruo trihidratado, p.f. 190 - 210°C (desc).
- El intermediario (7.1a) se purifica en
15. un modo muy similar al utilizado para purificar el compuesto (1.1a), para producir el compuesto (7.1a), trihidroclóruo de 1,1'- $\{$ 5- $\{$ 2-(3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-1-isoquinolinil)etil $\}$ -2-fenilheptametileno $\}$ bis $\{$ 3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina $\}$ trihidratado, un sólido amarillo claro de p.f. 200 -
20. 210°C (desc.).

386798



1971

- 46 -

EJEMPLO 8

=====

5. TRIHIDROCLORURO DE 1,1'-{ 2,2-DIMETIL-5-[2(1,2,3,4,-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXI-1-ISOQUINOLINIL)ETIL/HEPTAMETILENO] BIS[1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXIISOQUINOLINA] TRIHIDRATADO.

10. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, 49,5 g del éster trimetílico del ácido 5-(2-carboxietil)-3,3-dimetilnonanodióico, p.e. 145 - 155°C/0,7 - 0.9 mm, tras calentarse con 95 g de 3,4-dimetoxi-fenetilamina, produce la triamida correspondiente, p.f. 91,93°C, la cual se cicliza con oxiclóruo de fósforo y el producto así obtenido se reduce con borohidruo sódico para producir el compuesto (8,1), 1,1'-{ 2,2-dimetil-5-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-isoquinolinil)etil/heptametileno] bis-
15. [1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina], aislado en forma de su trihidrocloruro trihidratado, p.f. 190 - 197°C (desc).

EJEMPLO 9

=====

20. TRIHIDROCLORURO DE 1,1'-{ 3-[2-(1,2,3,4-TETRAHIDRO-1-ISOQUINOLINIL)ETIL/HEPTAMETILENO] BIS[1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA] TRIHIDRATADO

386798



- Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, 57 g del éster trimetílico del ácido 4-(2-carboxietil)nonanodióico, tras calentarse con 92 g de fenetilamina, producen la triamida correspondiente, p.f. 118 - 120°C,
5. la cual se cicliza con oxiclóruo de fósforo y el producto resultante se reduce con borohidruo sódico para producir el compuesto (9.1), 1,1'-{3-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolinil)etil]heptametileno} bis[1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina], aislado en forma de su trihidrocloruro trihidratado,
10. p.f. 140 - 200°C (desc).

EJEMPLO 10
=====

15. TRIHIDROCLORURO DE 1,1'-{3-[2-(1,2,3,4-TETRAHIDRO-6-METOXI-1-ISOQUINOLINIL)ETIL]HEPTAMETILENO} BIS[1,2,3,4-TETRAHIDRO-6-METOXIISOQUINOLINA] TRIHIDRATADO.

- Siguiendo el método descrito en el ejemplo 1, 30 g de éster trimetílico del ácido 4-(2-carboxietil)nonanodióico, tras calentarse con 60 g de m-metoxifenetilamina, producen la triamida correspondiente, la cual se cicliza con oxiclóruo de fósforo y el producto obtenido se reduce con borohidruo sódico para producir el compuesto
20. (10.1), 1,1'-{3-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxi-1-isoquinolinil)etil]heptametileno} bis[1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxi-



MAR. 1971

isoquinolina), aislado como su trihidrocloruro trihidratado p.f. 130 - 190°C (desc).

Cuando en el procedimiento anterior, la m-metoxi fenetilamina es reemplazada por una cantidad equimolar de:

- 5. m-metoxi-β-metilfenetilamina,
- m-metoxi-α-metilfenetilamina,
- m-etoxifenetilamina,

respectivamente, se obtienen los siguientes productos:

10. (10.2) trihidrocloruro de 1,1'-{3-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-4-metil-1-isoquinolinil)etil]heptametileno} bis[1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-4-metilisoquinolina] trihidratado,

15. (10.3) trihidrocloruro de 1,1'-{3-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-metil-1-isoquinolinil)etil]heptametileno} bis[1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-metilisoquinolina] trihidratado,

20. (10.4) trihidrocloruro de 1,1'-{3-[2-(6-etoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinil)etil]heptametileno} bis[6-etoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina] trihidratado.

La desmetilación de los productos preparados en los ejemplos (10.1) (1.2) y (1.3) respectivamente por el método del ejemplo (4.11), proporciona los siguientes



tes:

- 5. (10.5) trihidrocloruro de 1,1'- {3- [2-(1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-1-isoquinolinil)etil]heptametileno } bis [1,2,3,4-tetrahidro-6-isoquinolinol] trihidratado,
- (10.6) trihidrocloruro de 1,1'- {3- [2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dihidroxi-1-isoquinolinil)etil]heptametileno } bis [1,2,3,4-tetrahidro-5,6-isoquinolinodiol] trihidratado
- 10. (10.7) trihidrocloruro de 1,1'- {3- [2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7,8-trihidroxi-1-isoquinolinil)etil]heptametileno } bis [1,2,3,4-tetrahidro-6,7,8-isoquinolinotriol] trihidratado.

EJEMPLO 11
=====

- 15. TRIHIDROCLORURO DE 1,1'- {3- [2-(7-BENCILOXI-1,2,3,4-TETRAHIDRO-6-METOXI-1-ISOQUINOLINIL)ETIL]HEPTAMETILENO } -BIS [7-BENCILOXI-1,2,3,4-TETRAHIDRO-6-METOXI-ISOQUINOLINA]

- 20. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, 10 g del éster trimetílico del ácido 4-(2-carboxietil)nonanodióico, tras calentarse con 26 g de 4-benci-



5. loxi-3-metoxifenetilamina, produce la triamida correspondiente, p.f. 110 - 114°C, la cual se cicliza con oxiclорuro de fósforo (en tolueno como disolvente) y el producto resultante se reduce con borohidruro sódico para producir el compuesto (11.1), 1,1'- {3-[2-(7benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-1-isoquinolinil)etil]heptametileno} bis[7-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxiisoquinolina], aislado en forma de su trihidrocloruro, p.f. 135 - 147°C (desc).

10. La desbencilación de este producto por el método del ejemplo (4.9) proporciona el producto (11.2), trihidrocloruro de 1,1'- {3-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-7-hidroxi-6-metoxi-1-isoquinolinil)etil]heptametileno} bis[1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-7-isoquinolinil] trihidratado.

EJEMPLO 12
=====

15. TRIHIDROCLORURO DE 1- {3,3-BIS[2-(1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXI-1-ISOQUINOLINIL)ETIL]PENTIL}-1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXIISOQUINOLINA TRIHIDRATADO

20. El éster trimetílico del ácido 4-(2-carboxietil)-4-etilheptanodióico, p.e. 167 - 175°C/0,5 - 0,8 mm, se prepara por la reducción Wolff-Kishner del ácido 4-acetil-4-(2-carboxietil)heptanodióico, seguido por la este-



386798

rificación del producto con metanol de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 3.

5. Siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo 1, 25 g del triéster anterior, tras calentarse con 60 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, producen la triamida correspondiente, la cual, sin purificación, se cicliza con oxiclорuro de fósforo, y el producto obtenido se reduce con borohidruro sódico, para producir el compuesto (12.1) del título, p.f. 210 - 255°C (desc).

10. Reemplazando la 3,4-dimetoxifenetilamina, en el procedimiento anterior, por una cantidad equimolar de β -metil-3,4-metilenodioxi-fenetilamina, se produce el compuesto (12.2), 1- { 3,3-bis[2-(1,2,3,4-tetrahydro-4-metil-6,7-metilenodioxi-1-isoquinolinil)etil]pentil } -1,2,3,4-tetrahydro-4-metil-6,7-metilenodioxiisoquinolina, aislado en forma de su trihidrocloruro trihidratado.

EJEMPLO 13

=====

20. TRIHIDROCLORURO DE 1,1'- { 3-BENCIL-3-[2-(1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXI-1-ISOQUINOLINIL)ETIL]PENTAMETILENO } -BIS[1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXIISOQUINOLINA] TRIHIDRATADO

El éster dimetílico del ácido 4-bencil-

386798



4-(2-carboxietil)heptanodióico, p.e. 215 - 230°C/0,4 mm, se prepara por la reducción Wolff-Kishner del ácido 4-benzoil-4-(2-carboxietil)heptanodióico, seguido por la esterificación del producto con metanol, según el método descrito en el ejemplo 3.

5. Siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo 1, 80 g del éster anterior, tras calentarse con 200 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, producen la triamida correspondiente, la cual se cicliza con oxiclورو de fósforo, y el producto resultante se reduce con borohidruro sódico para producir el compuesto del título (13.1), p.f. 155 - 180°C (desc).

EJEMPLO 14
=====

15. TRIHIDROCLORURO DE 1,1'-[3-(p-CLOROBENCIL)-3-(2-(1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXI-1-ISOQUINOLINIL)ETIL]PENTAMETILENO]-BIS[1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXIISOQUINOLINA].

20. El éster trimetílico del ácido 4-(2-carboxietil)-4-(p-clorobencil)heptanodióico, p.e. 270 - 280 °C/0,9 mm, se prepara según el método indicado en el ejemplo 3, a partir de 4'-cloroacetofenona, la cual se cianoetila para dar 3-(p-clorobenzoil)-3-(2-cianoetil)-1,5-pentano-

386798



1971

bicarbonitrilo, p.f. 135 - 137°C. Después de la hidrólisis, este trinitrilo produce el ácido 4-(2-carboxietil)-4-(p-clorobenzoil)heptanodióico, p.f. 225 - 227°C, el cual se somete a la reducción Wolff-Kishner, tras lo cual se esterifica el producto.

5.

Siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo 1, 18 g del triéster anterior, tras calentarse con 32 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, proporciona la triamida correspondiente la cual, sin purificación, se cicliza con oxicloruro de fósforo, reduciéndose el producto resultante con borohidruro sódico, para producir el compuesto del título (14.1), p.f. 135 - 185°C (desc).

10.

Por la misma secuencia de etapas, pero empleando, en lugar de la 4'-cloroacetofenona, una cantidad equimolar de:

15.

- 4'-etoxiacetofenona,
- 3'-trifluorometilacetofenona,
- 3',4'-metilendioxiacetofenona,
- 2'-metilacetofenona,
- 3',4'-dimetoxiacetofenona

20.

respectivamente, se obtienen los siguientes productos:

(14.2) trihidrocloruro de 1,1'- { 3-(p-etoxibencil)-3-
 [2,1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-isoquinolinyl)ethyl]pentamethylene } bis[1,2,3,4-tetrahi-



dro-6,7-dimetoxiisoquinolina}

- (14.3) trihidrocloruro de 1,1'-{3-√2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-isoquinolinil)etil}3-(m-trifluormetilbencil)pentametileno}bis√1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina},
5. (14.4) trihidrocloruro de 1,1'-{3-(3,4-metilenodioxi-bencil)-3-√2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-isoquinolinil)etil}pentametileno} bis-√1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina},
10. (14.5) trihidrocloruro de 1,1'-{3-(o-metilbencil)-3-√2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-isoquinolinil)etil}pentametileno} bis√1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina},
15. (14.6) trihidrocloruro de 1,1'-{3-(3,4-dimetoxibencil)-3-√2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-isoquinolinil)etil}pentametileno} bis√1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina}.

EJEMPLO 15

=====

20. TETRAHIDROCLORURO DE 1,1',1'',1'''-(1,5,10,14-TRADECANOTETRAIL)TETRAQUIS√1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXIISOQUINOLINA} TETRAHIDRATADO.



- A una solución recientemente preparada de 13,5 g de metóxido sódico en 500 ml de metanol, se añaden 55 g de ésteres metílico y etílico de 1,1'-tetrametilen-bis[ácido 2-oxociclohexanocarboxílico] p.e. 210 - 215°C/
5. 1 mm, preparados por alquilación de la mezcla comercialmente disponible de 2-oxociclohexanocarboxilatos de metilo y etilo con 1,4-dibromobutano. El residuo se trata con agua y se extracta 2 veces con porciones de 500 ml de éter. Los extractos etéreos combinados se lavan sucesivamente con agua,
10. bicarbonato sódico acuoso y agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. La separación del disolvente del filtrado, a presión reducida, proporciona un líquido que es destilado a vacío. El 1,5,10,14-tetradecanotetracarboxilato de tetrametilo, el cual se destila a 225 - 235/0,3
15. mm, solidifica tras reposo. La trituración con pentano y la filtración proporciona cristales incoloros, p.f. 61 - 65°C.
- Siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo 2, 12,6 g del tetraéster anterior, tras calentarse con 21 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, proporciona la
20. tetramida correspondiente, la cual se cicliza con oxicluro de fósforo en benceno anhidro, y el producto resultante (15.1a) se reduce con borohidruro sódico, para rendir el compuesto (15.1), 1,1',1'',1'''-(1,5,10,14-tetradecanotetra(1) tetraquis[1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxiisoquinolina],
25. aislado como su tetrahidrocloruro tetrahidratado, p.f. 185 -



205°C (desc.). El precursor dihidro puro, para obtener (15.1) aislado como el tetrahidrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,5,10,14-tetradecanotetraail)tetraquis[3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina] tetrahidratado, como un sólido incoloro, (15.1a) tiene un punto de fusión de 120 - 130°C (descomposición).

5. Cuando en el procedimiento anterior para preparar el compuesto (15.1) se reemplaza la 3,4-dimetoxifenetilamina por una cantidad equimolar de:

- 10. m-metoxifenetilamina,
- m-metoxi-β-metilfenetilamina,
- 4-benciloxi-3-metoxifenetilamina,
- 3-metoxi-4-fenoxifenetilamina,
- 3-metoxi-2-pentiloxifenetilamina,
- 3-etoxi-2-isopentiloxi-α-metilfenetil-
- 15. amina,

respectivamente, se obtienen los siguientes productos:

- (15.2) tetrahidrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,5,10,14-tetradecanotetraail)tetraquis[1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxiisoquinolina] tetrahidratado,
- 20. (15.3) tetrahidrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,5,10,14-tetradecanotetraail)tetraquis[1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-4-metilisoquinolina] tetrahidratado,
- (15,4) tetrahidrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,5,10,14-tetradecanotetraail)tetraquis[7-benciloxi-1,2,3,4-
- 25. tetrahidro-6-metoxiisoquinolina] tetrahidratado,



- (15.5) tetrahidrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,5,10,14-tetradecanotetraíl)tetraquis[1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-7-fenoxiisoquinolina] tetrahidratado,
- 5. (15.6) tetrahidrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,5,10,14-tetradecanotetraíl)tetraquis[1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-pentiloxiisoquinolina] tetrahidratado.
- (15.7) tetrahidrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,5,10,14-tetradecanotetraíl)tetraquis[3-etoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-isoqpentiloxi-3-metilisoquinolina] tetrahidratado.
- 10.

EJEMPLO 16

=====

- 15. TETRAHIDROCLORURO DE 1,1',1'',1'''-(1,4,9,12-DODECANOTETRAÍL)TETRAQUIS[1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXIISOQUINOLINA] TETRAHIDRATADO.

20. Siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo 2, 30 g de 1,4,9,12-dodecanocarboxilato de tetrametilo, p.e. 200 - 212°C/0,5 mm, tras calentarse con 81,5 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, proporciona la tetramida correspondiente, p.f. 165 - 170°, la cual se cicliza con oxiclóruo de fósforo en benceno anhidro, el producto



(16.1a) se reduce con borohidruro sódico y la 1,1',1'',1'''-(1,4,9,12-dodecanotetraíl)tetraquis-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina (16.1), se aísla en forma de su tetrahydrocloruro tetrahidratado, p.f. 193 - 215°C (desc.).

5. El compuesto 1,1',1'',1'''-(1,4,9,12-dodecanotetraíl)tetraquis-1,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina, (16.1a), puro, aislado en forma de su tetrahydrocloruro tetrahidratado, es un sólido amarillo claro que funde a 105 - 110°C (desc) después de 2 recristalizaciones en isopropanol.

10. Reemplazando la 3,4-dimetoxifenetilamina en el proceso anterior de obtención del compuesto (16.1) por una cantidad equimolar de:

4-benciloxi-3-metoxifenetilamina,

m-metoxi- α -metilfenetilamina,

15. 3,4,5-trimetoxifenetilamina,

3,4-dietoxifenetilamina,

2-cloro-3,4-dimetoxi- α -metilfenetilamina,

respectivamente, proporciona los siguientes productos:

20. (16.2) tetrahydrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,4,9,12-dodecanotetraíl)tetraquis-7-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxiisoquinolina tetrahidratado,

(16.3) tetrahydrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,4,9,12-dodecanotetraíl)tetraquis-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-metilisoquinolina tetrahidratado,

386798



- (16.4) tetrahidrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,4,9,12-dodecanotetrail)tetraquis[1,2,3,4-tetrahidro-6,7,8-trimetoxiisoquinolina] tetrahidratado,
- 5. (16.5) tetrahidrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,4,9,12-dodecanotetrail)tetraquis[6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina] tetrahidratado,
- (16.6) tetrahidrocloruro de 1,1',1'',1'''-(1,4,9,12-dodecanotetrail)tetraquis[5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina] tetrahidratado,

10.

EJEMPLO 17

=====

TRIHIDROCLORURO DE 1,1',1'',-[1,2,3-PROPANOTRIIL-TRI(OXIETILENO)]-TRIS[1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXIISOQUINOLINA]

- 15. Una mezcla de 148 g de 3,3',3'''-(1,2,3-propanotriiltrioxi)tripropionitrilo, obtenido por la cianetilación de glicerol, y 850 ml de hidróxido sódico acuoso al 10 % se refluye durante la noche, se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y la mezcla resultante se evapora a sequedad bajo presión reducida. La extracción con acetona caliente seguido de la filtración y separación del disolvente a presión reducida, proporciona
- 20.

386798



el ácido 3,3',3''-(1,2,3-propanotriiltri(oxi)tri)propiónico.

Una mezcla de 46,2 g de este ácido tripropiónico y 89 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, se calienta a 180 - 200°C, con agitación, durante 5 horas, bajo una

5. atmósfera de nitrógeno para producir la triamida correspondiente, la cual se cicliza con oxicloloruro de fósforo en benceno anhidro para producir el compuesto (17.1a), 1,1',1''- $\sqrt{1,2,3}$ -propanotriiltri(oxietileno) $\sqrt{3,4}$ -dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina $\sqrt{}$, aislado en forma de su trihidrocloruro, p.f. 110 - 115°C (desc). Después de reducir con boro hidruro sódico, este trihidrocloruro proporciona el compuesto del título (17.1), aislado en forma de su trihidrocloruro, p.f. 205 - 210°C.
- 10.

- Empleando la misma secuencia de etapas indicada anteriormente para la preparación del compuesto (17.1), pero usando (1,2,3-propanotriiltri(oxi)tri)acetato de trimetilo obtenido por alquilación de glicerol con cloroacetato de metilo, en lugar del ácido tripropiónico, se obtiene el compuesto (17.2), 1,1',1''- $\sqrt{1,2,3}$ -propanotriiltri(oximetileno) $\sqrt{3,4}$ -tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina $\sqrt{}$, aislado en forma de su trihidrocloruro.
- 15.
- 20.

- De forma análoga, pero partiendo del ácido nitrilotrípropiónico, la anterior secuencia de etapas proporciona el compuesto (17.3), 1,1',1''-(nitrilotri-etileno)tris $\sqrt{1,2,3,4}$ -tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina $\sqrt{}$,
- 25.

5 MAR. 1971

- 61 -

386798



aislado en forma de su trihidrocloruro trihidratado, p.f.
175 - 185°C (desc).

EJEMPLO 18

=====

5. 1,1'- { 3-AMINO-3-[2-(1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DI-
METOXI-1-ISOQUINOLINIL)ETIL]PENTAMETILENO } BIS
[1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXIISOQUINOLINA].

10. Una mezcla de 40 g de ácido 4-(2-carboxietil)4-nitroheptanodióico y 250 ml de cloruro de tionilo puro, se reflujo durante 16 horas, y la solución clara resultante se separa del cloruro de tionilo en exceso a presión reducida. El cloruro de tripropionilo bruto así obtenido, se disuelve en 150 ml de cloroformo puro y se añade, gota a gota, a una mezcla fuertemente agitada de 100 g de 3,4-dimetoxifenetilamina en 500 ml de cloroformo y 500

15. ml de una solución acuosa al 10 % de carbonato sódico. Tras completarse la adición, la mezcla se agita durante 90 minutos más y se separa la capa de cloroformo. Después de lavar una vez con agua, dos veces con ácido clorhídrico 6N y una vez de nuevo con agua, se seca sobre sulfato de

20. magnesio anhidro y se filtra. Después de separar a presión reducida el disolvente, se obtiene la correspondiente triamida, la cual, sin purificación, se cicliza en oxiclорuro

386798



- de fósforo y benceno anhidro. El producto resultante se convierte al compuesto (18.1a), trihidrocloruro de 1,1'-{3-[2-(3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-1-isoquinolinil)etil]-3-nitropentametileno} bis[3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina], p.f. 180 - 190°C (desc). La reducción de este trihidrocloruro con borohidruro sódico, proporciona el compuesto (18.1) 1,1'-{3-nitro-3-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-isoquinolinil)etil]pentametileno} bis[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina], aislado como el trihidrocloruro trihidratado, p.f. después de recristalizar en isopropauol, 210 - 220°C (desc).
- 5.
- 10.

- La reducción de la base bruta correspondiente al compuesto (18.1a) con hidruro de litio-aluminio, en tetrahydrofurano anhidro, seguido por la purificación mediante cromatografía sobre alúmina, proporciona el compuesto del título (18.2), p.f. 85 - 115°C, el cual puede convertirse en un hidrato de un hidrocloruro, p.f. 215-220°C (desc).
- 15.

EJEMPLO 19

=====

20. TRIHIDROCLORURO DE 1,1',1''-(1,4,7-HEPTANOTRIIL) TRIS[1,2,3,4-TETRAHIDRO-6,7-DIMETOXIISOQUINOLINA] TRIHIDRATADO.

386798



- A una solución recientemente preparada de 6,8 g de etóxido sódico en 500 ml de etanol absoluto se añade con agitación 17 g de la mezcla comercialmente disponible de 2-oxociclopentanocarboxilatos de metilo y etilo
5. seguido por la adición de 19,9 g de 4-bromobutirato de etilo y 2 g de yoduro sódico en polvo. Una vez que la mezcla ha sido refluida con agitación, durante 18 horas, se filtra y el filtrado se separa del disolvente a presión reducida. El residuo se trata con agua y se extracta 2 veces con porciones de 250 ml de éter. Los extractos etéreos combinados se lavan primeramente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a continuación con agua y por último se secan sobre sulfato de magnesio. La filtración y separación del disolvente del filtrado a presión reducida, deja
10. un líquido que se destila bajo vacío. El 1,4,7-heptanotricarboxilato de trietilo deseado se recoge a 150 - 155°C/0,3 - 0,4 min.
- Una mezcla de 9,5 g de este triéster y 19,9 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, se calienta a 180 -
20. 200°C durante 5 horas, en una atmósfera de nitrógeno, para producir la triamida correspondiente, p.f. 184 - 186°C, la cual se cicliza con oxiclorigeno de fósforo, en benceno anhidro para producir el compuesto (19.1a), 1,1',1''-(1,4,7-heptanotriil)tris[3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina], aislado
25. como su trihidrocloruro, mediante precipitación con éter a

386798



- partir de una solución clorofórmica, p.f. 120 - 130°C (desc). Este trihidrocloruro se reduce con borohidruro sódico, para producir el compuesto del título (19.1), aislado como su trihidrocloruro trihidratado, p.f. 195 - 215°C (desc) (sint. a 185°C).
- 5.

EJEMPLO 20
=====

	<u>Ingredientes</u>	<u>Mg/Tabletas</u>
	Trihidrocloruro de 1,1' } 3/2-	
	(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-di-	
10.	metoxi-1-isoquinolinil)etil/	
	heptametileno } bis[1,2,3,4-te-	
	trahidro-6,7-dimetoxiisoquino-	
	lina]	25
	Lactosa USP (secado por aspersion)	170
15.	Almidón USP.	10
	Estearato de magnesio USP	1
	Acido esteárico USP	5
	Sazonante	q.s.

- Todos los ingredientes anteriores se pasaron a través de un tamiz de malla 60, se mezclaron durante 30 minutos y se comprimieron directamente en tabletas empleando una prensa tableteadora adecuada con un peso de 211 mg, empleando un troquel entallado bicóncavo.
- 20.

386798



EJEMPLO 21
=====.

Ampollas

Ingredientes

- | | | |
|-----|---|-------------------------------------|
| 5. | Tetrahydrocloruro de 1,1',1",
1'"-(1,5,10,14-tetradecanote-
trail)-tetraquis[1,2,3,4-te-
trahidro-6,7-dimetoxiisiqui-
nolina] | 5 g |
| | Manitol, N.F. | para hacer la solución
isotónica |
| 10. | Agua libre de pirógenos para
inyección | q.s. hasta un litro |

15. El compuesto se añadió a agua y la so-
lución se hizo isotónica con Manitol, el pH resultante fúé
de 5,5. La solución se llenó en ampollas bajo condiciones
estériles y la ampolla cerrada se introdujo en un autocla-
ve, cada ampolla contenía 10 ml de la solución de 5 mg/ml.



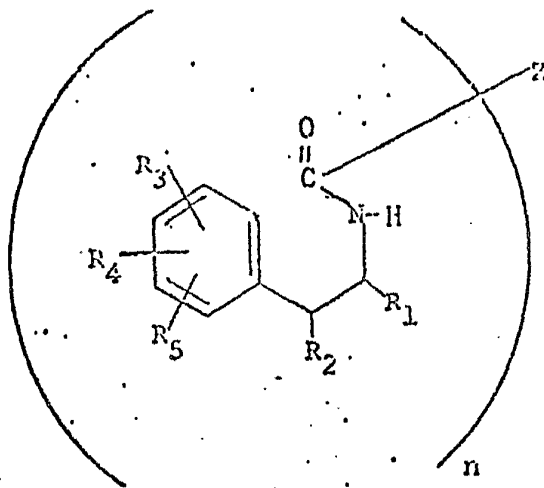
1971

NOTA

386798

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con el nº 1.029 de 6 de enero de 1970, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALQUILENTRIS- Y ALQUILENTETRAQUIS-ISOQUINOLINAS, caracterizándose por lo siguiente:
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
- 1.- Procedimiento para la preparación de alquilentris- y alquilentetraquis-isoquinolinas, caracterizado porque comprende ciclar una N,N',N"-tri(fenil)alquilentricarboxamida ó una N,N',N",N'"-tetra(fenil)alquilentetracarboxamida, de fórmula general:

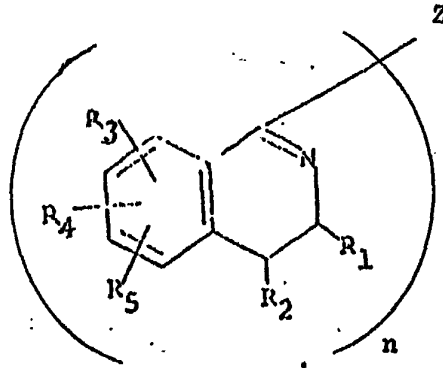
386798



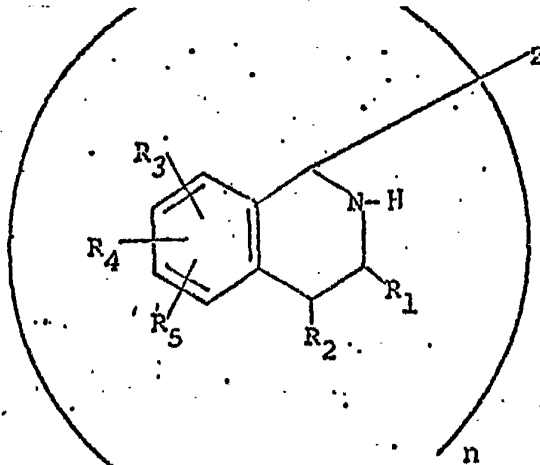
5. en la que R_1 y R_2 representan, individualmente, hidrógeno o alquilo inferior; R_3 , R_4 y R_5 representan hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquenoxi inferior, alquinoxio inferior, aciloxi inferior, ariloxi, fenilalcoxi inferior; ó R_3 y R_4 ó R_4 y R_5 pueden estar enlazadas para formar un alquilendioxi inferior
10. n representa 3 ó 4; y Z representa un radical orgánico que tiene una valencia de n , siendo dicho radical un grupo hidrocarburo que puede contener hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en oxígeno, azufre, y nitrógeno, pudiendo contener dicho radical hasta 3 sustituyentes elegidos del grupo consistente en amino, nitrógeno, halo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior,



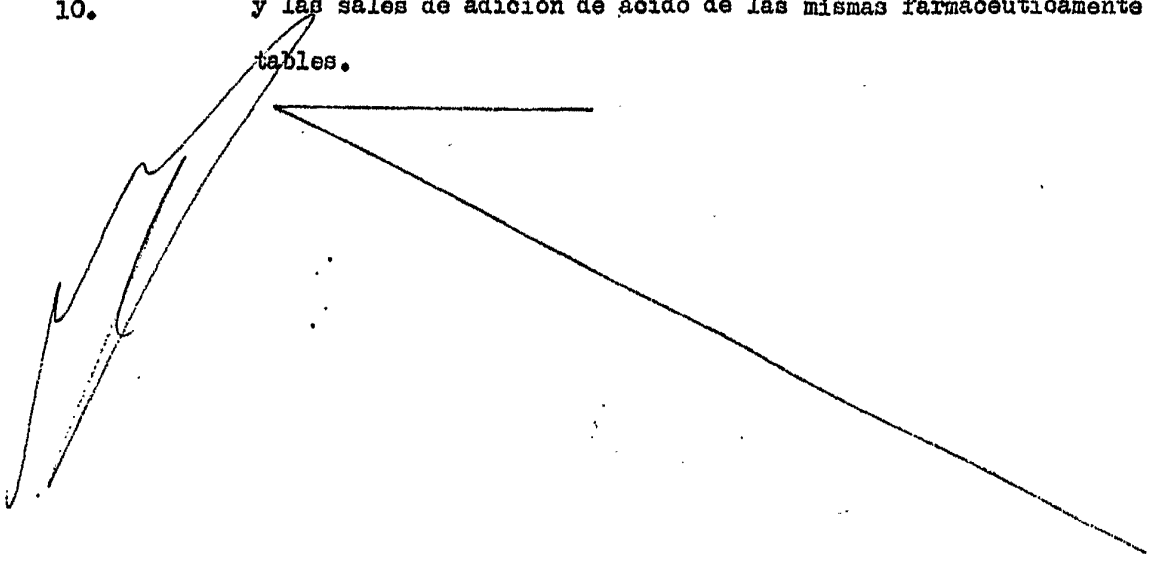
benciloxi, trifluorometilo y un solo sustituyente alquilandioxi inferior, para formar las correspondientes alquilentris- y alquilentetraquis-[3,4-dihidroisoquinolinas], de fórmula general:



5. y las sales de adición de ácido de las mismas farmacéuticamente aceptables y reducir opcionalmente las [3,4-dihidroisoquinolinas] así obtenidas a las correspondientes alquilentris- y alquilentetraquis-[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas] de fórmula general:



10. y las sales de adición de ácido de las mismas farmacéuticamente aceptables.





2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la carboxamida se cicliciza haciéndola reaccionar con oxiclóruo de fósforo.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la carboxamida se cicliciza haciéndola reaccionar con oxiclóruo de fósforo diluido con benceno o tolueno.

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto [3,4-dihidroisoquinolina] se reduce con borohidruo sódico en solución alcohólica,

15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto [3,4-dihidroisoquinolina] se reduce con hidruo de litio-aluminio en tetrahidrofurano.

6.- Procedimiento para la preparación de alquilentris- y alquilentetraquis-isoquinolinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20.

Esta Memoria consta de 70 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

5 MAR 1971

ENDO LABORATORIES INC.

GOMEZ ACEBO Y MODOY
a. Firmados F. Hernández Ruiz

