

REF: H 7591 0/344 Cas 49 03/PC

406912



F. E. 7-5-75

Número 406.912

Int. Cl.º: C07 D // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: ALBERT ROLLAND, S.A.

Domicilio: 4 rue Platon PARIS 15<sup>e</sup> (Francia)

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION  
DE UN ANALOGO DE LA PAPAVERINA".

Prioridad: De la solicitud de patente británica  
Nº 44240 del 22-9-71.

406912



1                   Esta invención se refiere a nuevos análogos de la  
papaverina. Más especialmente se refiere a las 3-hidroxime-  
til-isoquinoleínas sustituidas en las posiciones 1, 6 y 7,  
a los derivados que resultan de la esterificación del grupo  
5   3-CH<sub>2</sub>OH y a sus sales de adición de ácidos. Se refiere igual-  
mente al procedimiento de preparación y a la aplicación tera-  
péutica de estos nuevos productos.

                  Se sabe que la papaverina o 6,7-dimetoxi-1-(3,4-di-  
10   metoxibencil)isoquinoleína y la perparina o 6,7-dietoxi-1-  
(3,4-dietoxibencil)isoquinoleína tienen una actividad tera-  
péutica de escasa duración. La invención tiene por objeto  
proponer análogos de la papaverina y de la perparina con una  
duración de la acción más prolongada y dotados de propieda-  
des espasmolíticas y cardiovasculares superiores.

15                   De forma sorprendente, se ha encontrado que era po-  
sible, por una parte, introducir un grupo CH<sub>2</sub> OH en la posi-  
ción 3 de la isoquinoleína sin destruir los sustituyentes  
presentes en las posiciones 6 y 7 y sin hidrogenar las posi-  
ciones 1, 2, 3 y 4 y, por otra parte, obtener análogos hidró-  
20   solubles o ésteres, principalmente ésteres de larga cadena  
grasa, por esterificación de la función 3-CH<sub>2</sub>OH con cloruros  
de ácido apropiados.

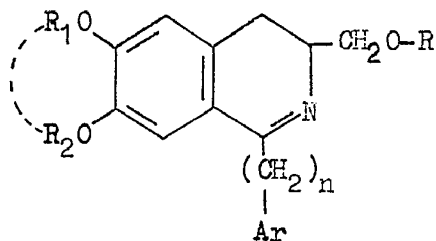
                  Los compuestos de la invención están seleccionados  
entre el conjunto constituido por:

25                   a) las isoquinoleínas de fórmula general:

406912



1



(I)

5

donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo;  
 n es un número entero con un valor de 0, 1 y 2; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>,  
 iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hi-  
 drógeno, un grupo bencilo o un grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>  
 considerados unidos pueden formar con los átomos de oxígeno  
 de las posiciones 6 y 7 a los que están combinados una cade-  
 na alquilendioxi, especialmente metilendioxi; Ar representa  
 un grupo aromático y

15

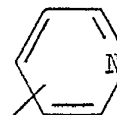
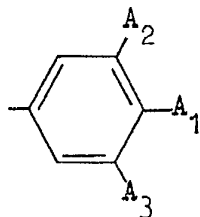
b) sus sales de adición de ácidos.

Por grupo aromático, se entiende aquí no solamente  
 los grupos arilo, aralquilo eventualmente sustituidos,  
 sino también sus isómeros heteroaromáticos eventualmente  
 sustituidos.

20

Según una característica de la invención, Ar re-  
 presenta un grupo  $\alpha$ -naftilo,  $\beta$ -naftilo, 2-furilo, 2-tieni-  
 lo, 2-(5-nitrofurilo), 2-(5-nitrotienilo),

25



406912



1 donde  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$ , iguales o diferentes, representan cada  
uno un átomo de hidrógeno, el grupo fenilo, el grupo benci  
lo, un grupo alquilo  $C_1-C_3$ , el grupo hidroxilo, el grupo fe  
nexi, el grupo benciloxi o un grupo alquiloxi  $C_1-C_3$ ;  $A_1$  y  $A_2$   
5 considerados juntos pueden formar una cadena alquilendioxi,  
preferiblemente metilendioxi, siendo  $A_3$  en este caso el áto-  
mo de hidrógeno.

Según la invención, se considera como grupo R =  
acilo los grupos acilo alifáticos, cicloalifáticos y aromá-  
10 ticos, siendo los grupos aromáticos, como ya se ha indicado,  
aromáticos verdaderos o heteroaromáticos, siendo los grupos  
acilo preferidos los siguientes; a saber:

- los grupos del tipo "cicloalquil-alquil-CO" co-  
mo, principalmente, los grupos 3-ciclopentil- y 3-ciclohe-  
15 xilpropionilo,

- los grupos del tipo "alquil-CO" lineales satura-  
dos o insaturados, conteniendo por lo menos dos átomos de  
carbono y preferiblemente por lo menos 7 átomos de carbono  
tales como, principalmente, los grupos lauroilo, miristoilo,  
20 palmitoilo, estearoilo, 9-undecilenoilo y heptanoilo,

- los grupos acilo conteniendo por lo menos una  
función COOH libre, como, principalmente, los grupos hemi-  
malonilo, hemisuccinilo, hemiglutarilo, hemiadipoi-ilo, hemi-  
25 pimeloilo, hemisuberoilo y hemifumaroilo.

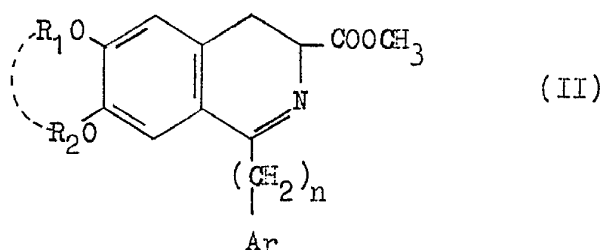
406912



1 El procedimiento de preparación de los compuestos  
de fórmula I se caracteriza por:

a) someter a deshidrogenación una 3,4-dihidroiso-  
quinoleína sustituida de fórmula general:

5

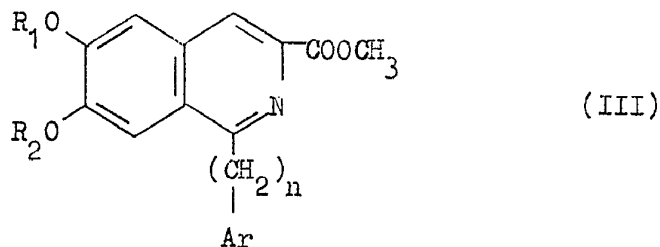


10

donde  $R_1$ ,  $R_2$ , Ar y n son los definidos anteriormente;

b) tratar el 3-metilcarboxilato de isoquinoleína  
de fórmula:

15



20

así obtenido con un hidruro reductor para obtener un com-  
puesto de fórmula I donde  $R = H$  y

c) si es necesario, someter el derivado 3-metanó-  
lico así formado a una esterificación para introducir el  
grupo  $R =$  acilo.

25

406912



1 Según una característica del procedimiento de la  
invención, la deshidrogenación de los productos de partida  
II se realiza mediante azufre. Preferiblemente, la deshidro-  
genación se lleva a cabo alrededor de 150°C en presencia de  
5 más de un mol de azufre por mol de 3,4-dihidroisoquinoleína  
II.

Según otra característica del procedimiento de la  
invención, el hidruro reductor está seleccionado entre el  
conjunto constituido por  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{KBH}_4$  y  $\text{LiBH}_4$ . Prefe-  
10 riblemente, para un mol de éster de fórmula III se utiliza  
una cantidad superior o igual a un mol de  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  
 $\text{KBH}_4$  o  $\text{LiBH}_4$ .

La deshidrogenación mediante azufre y después la  
reducción mediante un hidruro como  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{KBH}_4$  y  
15  $\text{LiBH}_4$ , ofrecen la ventaja de no destruir los grupos  $\text{OR}_1$  y  
 $\text{OR}_2$  en las posiciones 6 y 7 de los productos de partida de  
fórmula II. En efecto, el único método conocido hasta ahora  
para la preparación de un derivado 3-hidroximetílico de la  
20 1-arilisoquinoleína, preconiza el tratamiento directo, con  
una solución acuosa de HBr al 48 % durante 8 horas a refluo-  
jo, de una 3-fenoximetil-3,4-dihidro-1-arilisoquinoleína  
según A. Bose y colaboradores, J. Ind. Chem. Soc., 38, nº 4,  
216 (1961). Como un tratamiento de este tipo destruye todos  
25 los sustituyentes  $\text{OR}_1$  y  $\text{OR}_2$ , este método no puede aplicarse  
a la preparación de los productos de fórmula I.

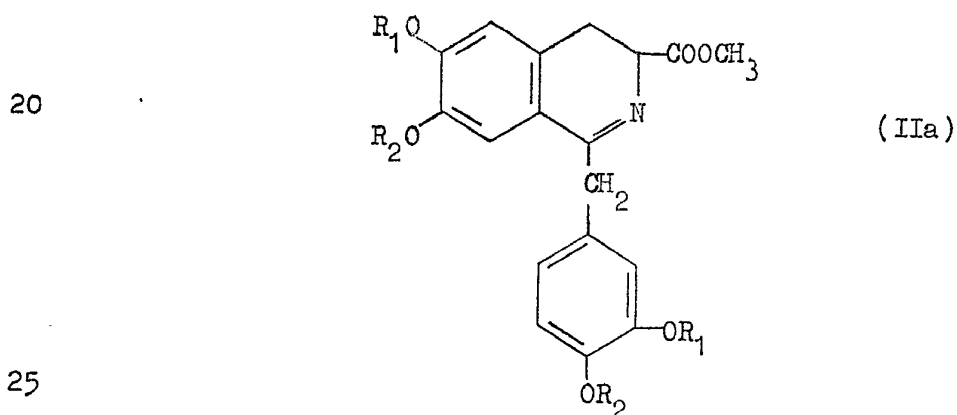
406912



1            Además, los compuestos de fórmula I pueden ser  
transformados en sales de adición de ácidos por contacto  
con un ácido mineral u orgánico. Entre los ácidos utiliza-  
bles a este efecto se pueden mencionar principalmente los  
5            ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, metanosulfóni-  
co, para-toluensulfónico y perclórico.

             Para preparar los derivados donde R = arilo, se  
puede utilizar un método conocido por sí mismo, por ejemplo  
se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula I donde  
10            R = H con un anhídrido de ácido R-O-R o un cloruro de ácido  
R-Cl donde R representa un grupo acilo como el definido más  
arriba.

             Los productos de partida de fórmula II son accesi-  
bles por diversos métodos. Principalmente se puede utilizar  
15            el método descrito por A. Galat, J. Am. Chem. Soc., 72, 4436  
(1950) y 73, 3654 (1951) para sintetizar los productos de  
fórmula



406912



1 donde  $R_1$  y  $R_2$  son los definidos anteriormente.

Igualmente se puede utilizar el método descrito en la patente alemana nº 399.805 de GIBA para elaborar los otros productos de partida por ciclación de ácidos acilaminoacéticos sustituidos. Igualmente se puede utilizar el método de Sasaki, Ber., 54, págs. 163 y 2056 (1921) a partir de la dicetopiperazina para preparar los aminoácidos y después sus amidas por acilación antes de ciclar.

10 La invención se refiere igualmente a la utilización de compuestos según la invención con fines terapéuticos. Las composiciones terapéuticas contienen, además de un excipiente o vehículo fisiológicamente aceptable, por lo menos un compuesto de fórmula I o una de sus sales de adición de ácidos.

15 Otras ventajas y características serán mejor comprendidas mediante la lectura que sigue de los ejemplos de preparación en ningún caso limitativos, que ha sido dados a título ilustrativo.

20 EJEMPLO 1

6,7-Dimetoxi-3-hidroximetil-1-(3,4-dimetoxibencil)isoquinoleína

25 a) En un Erlenmeyer de 250 ml se cargan 5 g (12,5 milimoles) de 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-3-metoxicarbonil-1-(3,4-dimetoxibencil)isoquinoleína y 0,6 g (18,7 milimoles) de azufre, finamente molidos e íntimamente mezclados.

406912



1 Se introduce el reactor en un baño de aceite ca-  
lentaado a 150°C. Después de la fusión, comienza rápidamente  
el desprendimiento de H<sub>2</sub>S. Al cabo de algunos minutos, ter-  
mina. Después de enfriar, se recoge la masa en 100 ml de HCl  
5 al 5 % en frío. Se filtra para eliminar el azufre y después  
se precipita con NH<sub>4</sub>OH, se filtra, se lava con agua y se se-  
ca en estufa, per ejemplo a 50°C. Se obtienen 4,33 g de pro-  
ducto que funde a 179°C. Por recristalización de este produ-  
to crudo en una mezcla de metanol-acetona (2:1), se obtienen  
10 3,88 g de 6,7-dimetoxi-3-metoxicarbonil-1-(3,4-dimetoxiben-  
cil)isoquinoleína que funde a 180-189°C (rendimiento: 78 %).

b) Se cargan 54 g (1 mol) de borohidruro potásico  
en un litro de metanol anhidro, con agitación y se añaden  
poco a poco 43 g (1 mol) de cloruro de litio. La mezcla se  
15 calienta a unos 45-50°C. En esta mezcla caliente se intro-  
ducen, de una sola vez y con agitación, 15,3 g (0,038 moles)  
del éster obtenido en a) y después se prosigue la agitación  
durante 4 horas. La temperatura vuelve lentamente a la am-  
biente. Entonces se filtra, se lava con metanol el residuo  
20 mineral y luego se recoge éste en cloroformo. La evaporación  
a presión reducida del metanol da una primera masa cristali-  
zada. Los extractos clorofórmicos evaporados dan una segunda  
masa. Se recristalizan las dos masas en la mezcla ciclohexa-  
no-benceno (1:1) y se obtienen 10 g de 6,7-dimetoxi-3-hidro-  
25 ximetil-1-(3,4-dimetoxibencil)isoquinoleína que funde a 156-

406912



1 158°C (rendimiento: 70 %).

Igualmente se preparan dos sales de adición de ácidos, a saber el hidrocloreuro que tiene un punto de fusión de 253°C (con descomposición) y el metanosulfonato.

5 El siguiente ejemplo se da para ilustrar la reducción con  $\text{LiAlH}_4$ .

EJEMPLO 2

6,7-Dimetoxi-3-hidroximetil-1-(3,4-dimetoxibencil)isoquinoleína

10 En un Erlenmeyer de 2 litros provisto de agitador y de una entrada de nitrógeno, se introducen 60 g (alrededor de 0,15 moles) de 6,7-dimetoxi-1-(3,4-dimetoxibencil)-3-metoxicarbonil-isoquinoleína, preparada según el Ejemplo 1 a), en 750 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se enfría mediante un  
15 baño de agua y hielo, se agita y después se añade poco a poco  $\text{LiAlH}_4$  en fracciones de 100 a 200 mg.

La reducción se termina cuando el color rojo que aparece a cada adición se vuelve persistente, lo que requiere en total alrededor de un mol de  $\text{LiAlH}_4$  per mol de éster.  
20 Aislando y purificando el producto final como se indica en el Ejemplo 1, se obtiene la sustancia deseada que funde a 156-158°C con un rendimiento del 72 %.

25

406912

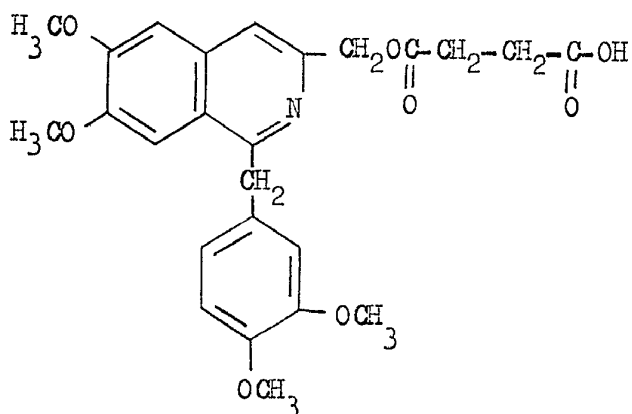


1

EJEMPLO 3

Ester hemisuccínico de 6,7-dimetoxi-3-hidroximetil-1-(3,4-  
dimetoxibencil)isoquinoleína

5



10

Se cargan 8,82 g (0,024 moles) del producto del  
 Ejemplo 1 b) en 25 ml de piridina anhidra. Se disuelve calen-  
 tando al baño de María a 80°C, se añaden a continuación  
 2,65 g (0,0265 moles) de anhídrido succínico y después se man-  
 tiene durante 3½ horas la temperatura del medio de reacción  
 a 80°C. Se expulsa la piridina a vacío en baño de María a  
 40°C, se recoge en agua, se filtra, se lava con agua y se  
 seca en estufa a 50°C. Se obtienen 10,65 g (rendimiento: 95%)  
 de producto blanco cristalizado que funde a 176°C y es muy  
 soluble en agua. El análisis confirma que este producto es  
 el éster hemisuccínico de la 6,7-dimetoxi-3-hidroximetil-  
 1-(3,4-dimetoxibencil)isoquinoleína.

25

406912



1                   Sustituyendo el anhídrido succínico por el cloruro  
del ácido 3-ciclohexilpropiónico y operando en forma análo-  
ga al procedimiento del Ejemplo 3 anterior, se obtiene el  
éster 3-ciclohexilpropiónico de 6,7-dimetoxi-3-hidroxime-  
5                   til-1-(3,4-dimetoxibencil)isoquinoleína.

Asímismo, sustituyendo el anhídrido succínico por  
anhídrido acético y procediendo como se indica en el Ejem-  
plo 3, se obtiene el éster acético correspondiente que fun-  
de a 134°C.

10                   Aplicando uno u otro de los métodos de los Ejem-  
plos 1 y 2 y efectuando una esterificación eventual según  
el Ejemplo 3, se ha preparado un cierto número de compues-  
tos que han sido consignados en las Tablas I y II dadas a  
continuación. La Tabla I se refiere a los derivados en los  
15                   que el símbolo Ar representa un grupo aromático verdadero  
y recoge los productos descritos más arriba en los Ejem-  
plos 1 a 3. La Tabla II se refiere a los derivados en los  
que el símbolo Ar es un grupo heteroaromático. En estas ta-  
blas, se han precisado los puntos de fusión en todos los  
20                   casos en que han sido comprobados.

Los productos de la invención tienen propiedades  
espasmolíticas superiores a las de la papaverina. Presentan  
un efecto cardiovascular análogo al de la papaverina, sien-  
do sin embargo este efecto de más larga duración que el de  
25                   la papaverina.

405912



1975

1 Las propiedades espasmolíticas han sido puestas  
en evidencia in vitro e in vivo. In vitro, los ensayos han  
sido realizados, por una parte, sobre el duodeno de rata  
aislado frente a cloruro bórico utilizado como agente con-  
5 trakturante y, por otra parte, sobre el íleo de cobaya ais-  
lado frente a la bradiquinina utilizada como agente contrac-  
turante. Los resultados consignados en la Tabla III indican  
que los productos de la invención son tan activos como la  
papaverina in vitro.

10 El efecto cardiovascular, principalmente la acti-  
vidad vasodilatadora, ha sido estudiado en el perro aneste-  
siado. En la Tabla VI dada más adelante, se han resumido  
los resultados relativos a la frecuencia cardíaca y al cau-  
dal coronario medio por relación con animales testigos, es  
15 decir que se ha indicado un aumento o una disminución en  
porcentaje. Los resultados han sido comparados a productos  
conocidos, a saber el hidrocloreuro de papaverina y frente a  
vasodilatadores coronarios de referencia, la Persantina o  
20 2,6-bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimido-[5,4-d]-  
pirimidina y la Intensaína o hidrocloreuro de 3-( $\beta$ -dietilami-  
noetil)-4-metil-7-(carbetoximetoxi)-2H-1-benzopiran-2-ona.

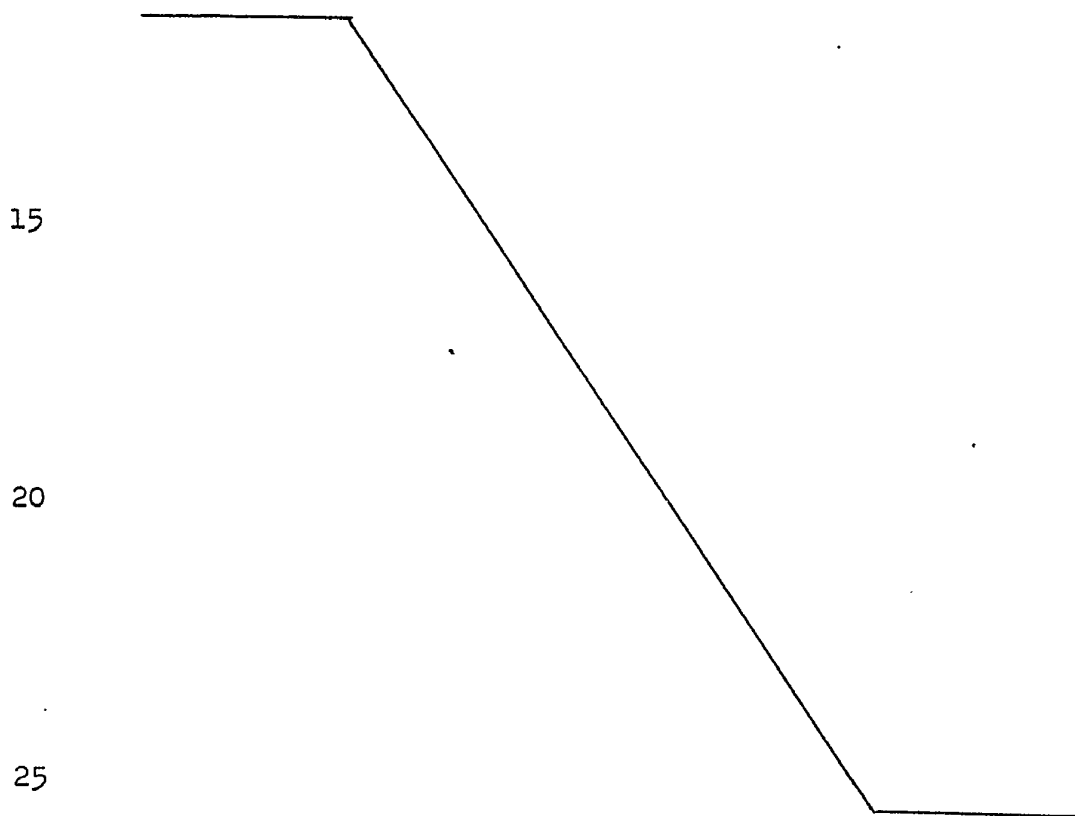
La Tabla VI permite verificar que los compuestos  
de fórmula I y sus sales de adición de ácidos no tóxicos  
25 tienen una actividad del mismo orden de magnitud que la de  
la papaverina pero de duración más prolongada.

406912



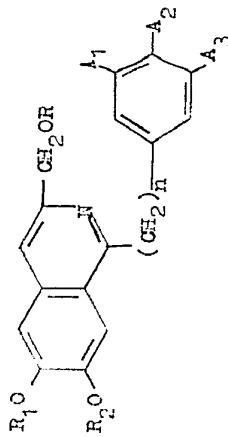
1            En la Tabla VII dada más adelante, se han consig-  
nado los valores relativos a las toxicidades comparadas.  
Aunque la papaverina sea en estado de hidrocioruro una sus-  
tancia poco tóxica, de la Tabla VII resulta que los produc-  
5            tos de la invención son todavía menos tóxicos que el hidro-  
cloruro de papaverina.

            En conclusión, los compuestos de la invención,  
como la papaverina, son útiles como agente vasodilatador  
pero están igualmente dotados de propiedades antiespasmódi-  
cas interesantes.  
10



406912

TABLA I



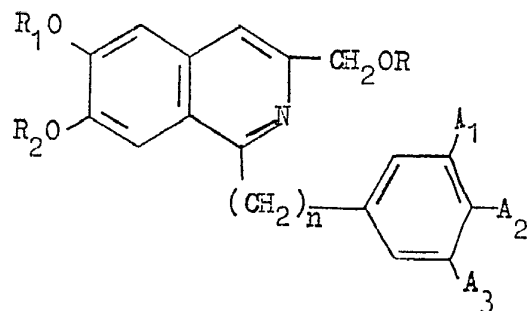
Producto n.º	Estado	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	n	R	p.f. °C	Número de clave
1	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	H	156-158	-
2	hidrocloruro	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	H	253 (a)	Rd 5002
3	metanosulfonato	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	H	196	Rd 5009
4	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	OC-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	204	Rd 5003
5	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	OC-CH <sub>3</sub>	134	Rd 5012
6	hidrocloruro	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	OC-CH <sub>3</sub>	259	-
7	base libre	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1	H	114	-
8	hidrocloruro	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1	H	212	Rd 5004
9	metanosulfonato	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1	H	184	Rd 5010
10	base libre	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1	OC-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	152	-
11	base libre	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1	OC-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COO-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	150-153	Rd 5011



406912

406912

TABLA I

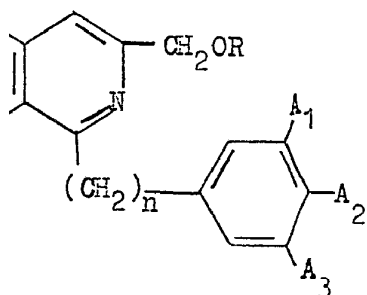



Producto n°	Estado	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	n	
1	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	
2	hidrocloruro	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	
3	metanosulfonato	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	
4	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	OC-CH <sub>2</sub>
5	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	C
6	hidrocloruro	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	C
7	base libre	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1	
8	hidrocloruro	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1	
9	metanosulfonato	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1	
10	base libre	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1	OC-CH <sub>2</sub>
11	base libre	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1	



406912

TABLA I



$\text{A}_2$	$\text{A}_3$	n	R	p.f. °C	Número de clave
$\text{OCH}_3$	H	1	H	156-158	-
$\text{OCH}_3$	H	1	H	253 (a)	Rd 5002
$\text{OCH}_3$	H	1	H	196	Rd 5009
$\text{OCH}_3$	H	1	$\text{OC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	204	Rd 5003
$\text{OCH}_3$	H	1	$\text{OC}-\text{CH}_3$	134	Rd 5012
$\text{OCH}_3$	H	1	$\text{OC}-\text{CH}_3$	259	-
$\text{OC}_2\text{H}_5$	H	1	H	114	-
$\text{OC}_2\text{H}_5$	H	1	H	212	Rd 5004
$\text{OC}_2\text{H}_5$	H	1	H	184	Rd 5010
$\text{OC}_2\text{H}_5$	H	1	$\text{OC}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	152	-
$\text{OC}_2\text{H}_5$	H	1	 - $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$	150-153	Rd 5011



1

10012

10012

TABLE I (continuación)

Producto nº	Estado	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	n	R	p.f.°C	Número de clave
12	base libre	CH <sub>2</sub>		OCH <sub>2</sub> O		H	1	H	168	-
13	hidrocloruro	CH <sub>2</sub>		OCH <sub>2</sub> O		H	1	H	240 (a)	Rd 5007
14	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0	H	148	-
15	hidrocloruro	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0	H	217 (a)	Rd 5022
16	metanosulfonato	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0	H	197	Rd 5023
17	base libre	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0	H	158	-
18	hidrocloruro	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0	H	174	Rd 5024
19	metanosulfonato	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0	H	192	Rd 5025
20	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	0	H	140-142	-
21	hidrocloruro	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	0	H	236-240	Rd 5026
22	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	2	H	125	-
23	hidrocloruro	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	2	H	210	Rd 5028

Nota: (a) descomposición.

20

25

406912

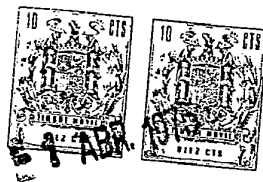
TABLA I (continuación)

Producto nº	Estado	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	n
12	base libre	CH <sub>2</sub>		OCH <sub>2</sub> O		H	1
13	hidrocloruro	CH <sub>2</sub>		OCH <sub>2</sub> O		H	1
14	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0
15	hidrocloruro	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0
16	metanosulfonato	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0
17	base libre	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0
18	hidrocloruro	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0
19	metanosulfonato	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0
20	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	0
21	hidrocloruro	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	0
22	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	2
23	hidrocloruro	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	2

Nota: (a) descomposición.

20

25



405912

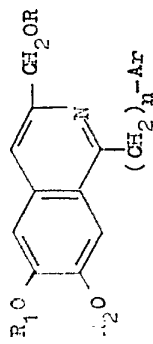
TABLA I (continuación)

<u>1</u>	<u>A<sub>2</sub></u>	<u>A<sub>3</sub></u>	<u>n</u>	<u>R</u>	<u>p.f.°C</u>	<u>Número de clave</u>
OCH <sub>2</sub> O	H	H	1	H	168	-
OCH <sub>2</sub> O	H	H	1	H	240 (a)	Rd 5007
H <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	0	H	148	-
H <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	0	H	217 (a)	Rd 5022
H <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	0	H	197	Rd 5023
H <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	0	H	158	-
H <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	0	H	174	Rd 5024
H <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	0	H	192	Rd 5025
H <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	0	H	140-142	-
H <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	0	H	236-240	Rd 5026
H <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	2	H	125	-
H <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	2	H	210	Rd 5028



012

TABLA II



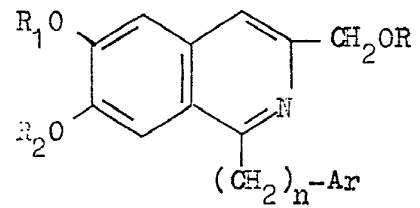
012

Producto n.º	Estado	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ar	n	R	p.f. °C	Número de clave
24	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-piridilo	0	H	-	-
25	hidrocloruro	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-piridilo	0	H	-	Rd 5030
26	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-tienilo	0	H	134	Rd 5031
27	hidrocloruro	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-tienilo	0	H	204	Rd 5032
28	metanosulfonato	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-tienilo	0	H	96	-
29	perclorato	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-tienilo	0	H	170 (a)	-
30	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-tienilo	0	CH <sub>3</sub> CO	95	-
31	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-furilo	0	H	-	-
32	base libre	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-(5-nitrofurilo)	0	H	-	-

Nota: (a) descomposicior.

1  
4-1912

TABLA II



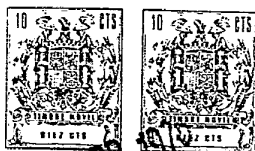
10

Producto nº	Estado	$R_1$	$R_2$	Ar	
24	base libre	$CH_3$	$CH_3$	3-piridilo	
25	hidrocloruro	$CH_3$	$CH_3$	3-piridilo	
26	base libre	$CH_3$	$CH_3$	2-tienilo	
27	hidrocloruro	$CH_3$	$CH_3$	2-tienilo	
28	metanosulfonato	$CH_3$	$CH_3$	2-tienilo	
15	29	perclorato	$CH_3$	$CH_3$	2-tienilo
30	base libre	$CH_3$	$CH_3$	2-tienilo	
31	base libre	$CH_3$	$CH_3$	2-furilo	
32	base libre	$CH_3$	$CH_3$	2-(5-nitrofurilo)	

Nota: (a) descomposición .

20

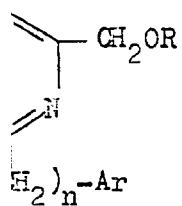
25



21 ABR. 1912

LA II

1912



Ar	n	R	p.f. °C	Número de clave
3-piridilo	0	H	-	-
3-piridilo	0	H	-	Rd 5030
2-tienilo	0	H	134	Rd 5031
2-tienilo	0	H	204	Rd 5032
2-tienilo	0	H	96	-
2-tienilo	0	H	170 (a)	-
2-tienilo	0	CH <sub>3</sub> CO	95	-
2-furilo	0	H	-	-
2-(5-nitrofurilo)	0	H	-	-

912



1

TABLA III

Efecto espasmolítico in vitro

Productos	Duodeno de rata		Íleo de cobaya	
	(a)	(b)	(a)	(b)
5 Hidrocloruro de papaverina	$2,5 \times 10^{-6}$	1	$10^{-6}$	1
Rd 5002	$7,5 \times 10^{-6}$	0,33	$10^{-6}$	1
Rd 5009	$1,25 \times 10^{-5}$	0,2	$2,5 \times 10^{-6}$	0,4
Rd 5004	$2,5 \times 10^{-6}$	1	$4,5 \times 10^{-6}$	0,2
Rd 5010	$5 \times 10^{-6}$	0,5	$4,5 \times 10^{-6}$	0,2
10 Rd 5022	$5 \times 10^{-6}$	0,5	$3 \times 10^{-6}$	0,33
Rd 5023	$>10^{-5}$	0,25	$5 \times 10^{-6}$	0,2
Rd 5024	$6,25 \times 10^{-6}$	0,4	$5 \times 10^{-6}$	0,2
Rd 5025	$10^{-5}$	0,25	$1,4 \times 10^{-6}$	0,7

15

Notas: (a) concentración en g/litro que disminuye en un 50 % el efecto del  $BaCl_2$  sobre el duodeno de rata y de la Bradiquinina sobre el íleo de cobaya.

20

(b) concentración relativa respecto al hidrocloreuro de papaverina, al que se ha atribuido el valor 1 arbitrariamente.

25

Los ensayos espasmolíticos efectuados in vivo han demostrado que los productos de la invención son en su conjunto mucho más activos que la papaverina. Las propiedades espasmolíticas in vivo han sido puestas en evidencia, por una parte por el método de Konzett modificado por Halpern, Arch.

406912



1975

1 Int. Pharmacodyn. (1942) 68, págs. 339-408, estudiando el  
 broncoespasmo provocado en el cobaya anestesiado con bra-  
 diquinina, acetilcolina e histamina y, por otra parte, por  
 el método de Levy y Apffel, *Thérapie* 1967, 22, 397, en el  
 5 conejo anestesiado por estimulación eléctrica del yeyuno.  
 Los resultados han sido consignados respectivamente en las  
 Tablas IV y V dadas a continuación.

TABLA IV

Efecto espasmolítico in vivo en el cobaya anestesiado

10	<u>Productos</u>	<u>Dosis que disminuyen en un 50 % el efecto de:</u>		
		<u>Bradiquinina (a)</u>	<u>Acetilcolina (b)</u>	<u>Histamina (c)</u>
	Hidrocloruro de papaverina	10	425	520
	Rd 5002	5	100	95
	Rd 5009	0,55	275	110
15	Rd 5004	2,5	425	110
	Rd 5010	0,66	650	225
	Rd 5022	5	8	87
	Rd 5023	1	300	125
	Rd 5024	4	225	130
20	Rd 5025	5	425	250

Notas: (a) dosis expresadas en mg/kg;

(b) dosis expresadas en  $\gamma$ /kg.

25

406912



1

TABLA V

Efecto espasmolítico in vivo en el conejo por estimulación eléctrica del yeyuno

	<u>Productos</u>	<u>Dosis que disminuyen en un 50 % el efecto de la estimulación eléctrica, mg/kg</u>
	Hidrocloruro de papaverina	10
	Rd 5002	10
	Rd 5009	5
	Rd 5004	10
10	Rd 5010	2,5
	Rd 5022	2
	Rd 5023	2
	Rd 5024	1,5
	Rd 5025	1

15

TABLA VI

Efecto cardiovascular en el perro anestesiado

	<u>Productos</u>	<u>Frecuencia cardiaca (a)</u>	<u>Caudal coronario medio (b)</u>
	Hidrocloruro de papaverina	+19 % (0,5 mg/kg)	+198 % (3 mn)
20	Persantina	0 . (0,5 mg/kg)	+129 % (42 mn) (c)
	Intensaina	-32 % (5 mg/kg)	+ 77 % (23 mn)
	Rd 5002	+26 % (2 mg/kg)	+ 58 % (26 mn)
	Rd 5009	+20 % (2 mg/kg)	+ 70 % (25 mn)
	Rd 5004	+12 % (5 mg/kg)	+ 79 % (15 mn)
25	Rd 5010	+12 % (5 mg/kg)	+135 % (12 mn)

408912



1

TABLA VI (continuación)

Productos	Frecuencia cardiaca (a)	Caudal coronario medio (b)
Rd 5022	+25 % (1 mg/kg)	+172 % (16 mn)
5 Rd 5023	+25 % (1 mg/kg)	+130 % (17 mn)
Rd 5024	+21 % (2 mg/kg)	+220 % (10 mn)
Rd 5025	+28 % (5 mg/kg)	+153 % (22 mn)

Notas: (a) el % dado corresponde al efecto máximo para la  
10 dosis indicada entre paréntesis;

(b) salvo indicación en contrario, el efecto dado co  
rresponde a una administración de 2 mg/kg de pro  
ducto, la duración de la acción está indicada en  
15 tre paréntesis (el caudal coronario es medido  
por caudalimetría electromagnética al nivel de  
la arteria coronaria anterior);

(c) a la dosis de 0,5 mg/kg.

20

25

3912



BR. 1975

1

TABLA VII

Toxicidad aguda en el ratón

DL<sub>50</sub> o DMM (a) en mg/kg

<u>Productos</u>	<u>Por vía intravenosa</u>	<u>Por vía subcutánea</u>	<u>Por vía oral</u>
Hidrocloruro de papaverina	DL <sub>50</sub> = 37,5	DL <sub>50</sub> = 380	DL <sub>50</sub> = 2500
Rd 5002	DMM > 30	DMM > 200	DMM > 1650
Rd 5009	DMM > 200	DL <sub>50</sub> = 1000	DL <sub>50</sub> = 3000
Rd 5004	-	-	DMM > 3000
Rd 5010	DL <sub>50</sub> = 160	DMM > 2000	DMM > 2000
Rd 5022	DL <sub>50</sub> = 200	DMM > 500	DL <sub>50</sub> = 2000

Nota: (a) DMM = dosis mínima mortal.

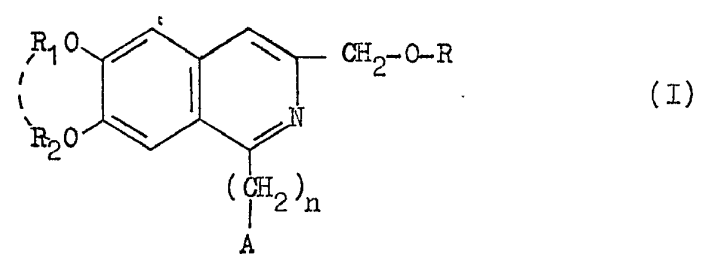
15

Habiendo descrito la invención, se considera como una novedad y, por lo tanto, reclamamos como de nuestra propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

20

1. Un procedimiento de preparación de un análogo de la papaverina de fórmula general:



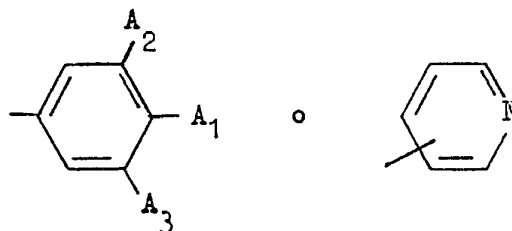
25

6912



1 donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo;  
 n es un número entero con un valor de 0, 1 y 2;  $R_1$  y  $R_2$ , -  
 iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hi-  
 drógeno, un grupo bencilo o un grupo alquilo  $C_1-C_3$ ;  $R_1$  y -  
 5  $R_2$  considerados unidos pueden formar con los átomos de oxí-  
 geno en las posiciones 6 y 7 a los que están enlazados una  
 cadena alquilendioxi, especialmente metilendioxi; A repre-  
 senta un grupo 2-furilo, 2-tienilo, 2-(5-nitrofurilo), 2-(5-  
 nitrotienilo),

10



15

20

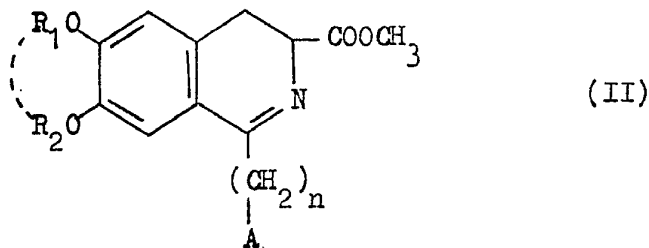
donde  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$ , iguales o diferentes, representan cada uno  
 un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo bencilo, un  
 grupo alquilo  $C_1-C_3$ , un grupo hidroxilo, un grupo fenoxi, un  
 grupo benciloxi o un grupo alquilo  $C_1-C_3$ ;  $A_1$  y  $A_2$  conside-  
 rados unidos pueden formar una cadena alquilendioxi, preferi-  
 blemente metilendioxi, siendo en este caso  $A_3$  un átomo de hi-  
 drógeno; y de sus sales de adición de ácido, útiles en terapéu-  
 tica, cuyo procedimiento se caracteriza por: (a) someter a des-  
 hidrogenación una 3,4-dihidroisoquinoleína sustituida de fórmu-  
 la general:

25

406912



1

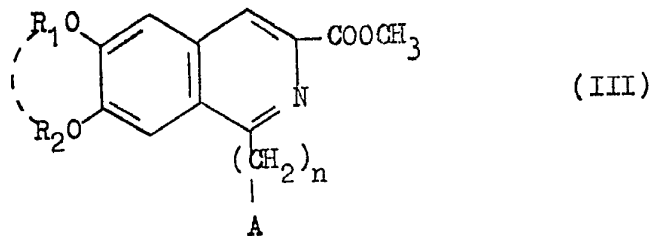


5

donde  $R_1$ ,  $R_2$ , A y n son los definidos anteriormente;

(b) tratar el 3-metilcarboxilato de isoquinoleína de fórmula

10



15

así obtenido con un hidruro reductor para obtener un compuesto de fórmula I donde  $R = H$  y (c) si es necesario, someter el derivado 3-metanólico así formado a una esterificación para introducir el grupo  $R = \text{acilo}$ ; y porque el producto final es susceptible de ser transformado en sal de adición de ácido.

20

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la deshidrogenación del producto de fórmula II se realiza en presencia de azufre.

25

3. Un procedimiento según la reivindicación II, caracterizado porque la deshidrogenación por azufre se realiza a  $150^\circ C$  en presencia de más de un mol de azufre por mol de 3,4-dihidroisoquinoleína de fórmula II.

406912



1           4. Un procedimiento según la reivindicación I, -  
caracterizado porque el hidruro reductor es seleccionado -  
entre el conjunto constituido por  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{KBH}_4$  y -  
 $\text{LiBH}_4$ .

5           5. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita -  
por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN ANALOGO DE LA  
PAPAVERINA".

10           Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria descriptiva que consta de veinticinco pági  
nas mecanografiadas.

Madrid, 21 Setiembre de 1.972

BERNARDO UNGRIA

p.p.

15

20

25