



F.C. 3-2-76

COTD//A61K

Nº 419.660

**419660**

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ALLEN & HANBURY LIMITED

RESIDENCIA: Three Colts Lane, Bethnal Green,

LONDON, E.2, Inglaterra

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE NUEVOS DERIVADOS DE ISOQUINOLEINA

Prioridad: Patente británica ..... n.º 48211/72 del 19-10-72

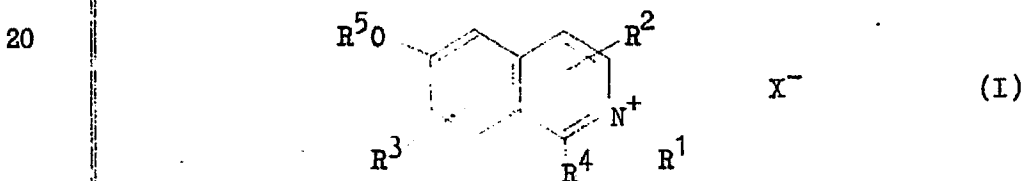


419660

1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de iso-  
quinoleína, a un procedimiento para su preparación, a composi-  
ciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su  
uso en terapia.

5 Hemos encontrado que los compuestos de la invención  
alteran la trayectoria del metabolismo de la glucosa de mane-  
ra que las velocidades de degradación y resíntesis son aumenta-  
das y los tejidos del organismo la utilizan con más eficacia.  
Este perfil bioquímico es similar al de las biguanidas, como  
10 la fenformina, que son agentes anti-hiperglicémicos utiliza-  
dos en el tratamiento de la diabetes, especialmente en los ca-  
sos del tipo de iniciación de la madurez. Los compuestos de la  
invención, sin embargo, carecen de muchos de los efectos se-  
cundarios cardiovasculares y de otro tipo que presentan las  
15 biguanidas y, por lo tanto, pueden ser agentes terapéuticos  
mejorados.

Esta invención proporciona compuestos de fórmula gene-  
ral I:



25 donde R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, represen-  
tan un grupo alquilo, alquénilo o alquinilo que a su vez pue-  
den estar opcionalmente sustituidos con un grupo amino, al-  
quilamino o dialquilamino o con un grupo hidroxilo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-  
arilo (preferiblemente benzoilo), arilo (preferiblemente fe-  
nilo) o ariloxi (preferiblemente fenoxi), donde los grupos  
30 arilo, arilo o ariloxi pueden contener un sustituyente alco-



419660

1 xi(C<sub>1-4</sub>) adicional; o bien R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalqui-  
lo conteniendo de 4 a 8 átomos de carbono (preferiblemente ci-  
clopentilo) o un grupo heterocíclico (preferiblemente tetrahi-  
drofuranilo);

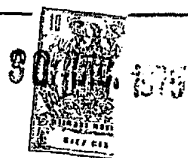
5 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes y representan  
un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alqui-  
lo que puede estar sustituido con un grupo arilo o ariloxi,  
cuyo grupo arilo o ariloxi puede estar sustituido a su vez con  
10 un sustituyente alcoxi(C<sub>1-4</sub>) o bien R<sup>4</sup> puede representar un  
grupo arilo, que puede estar sustituido a su vez con un sus-  
tituyente alcoxi(C<sub>1-4</sub>);

X representa un anión farmacéuticamente aceptable de  
un ácido orgánico o inorgánico, v.g. cloruro, bromuro, yoduro,  
15 sulfato, sulfato hidrógeno, sulfonato, metosulfato, etosulfa-  
to o acetato.

El término alquilo, en el sentido utilizado aquí, sig-  
nifica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, conte-  
niendo preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono y los térmi-  
nos alquenilo y alquinilo se refieren a un grupo alquenilo o  
20 alquinilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente con-  
teniendo de 2 a 6 átomos de carbono.

Una clase preferida de compuestos de acuerdo con esta  
invención es aquella en la que R<sup>1</sup> representa alquilo(C<sub>1-4</sub>),  
25 preferiblemente metilo, etilo, isopropilo o butilo; amino-  
alquilo, preferiblemente aminoetilo y dialquilaminoalquilo,  
preferiblemente dimetilaminoetilo; alcoxialquilo, preferible-  
mente 2-etoxietilo, alquenilo, preferiblemente alilo; alqui-  
nilo, preferiblemente propinilo, aralquilo, preferiblemente  
30 bencilo o p-metoxibencilo, ariloxialquilo, preferiblemente



419660

1 fenoxietilo; aroilalquilo, preferiblemente fenacilo o 4-metoxifenacilo;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o alquilo(C<sub>1-4</sub>), preferiblemente metilo;

5 R<sup>3</sup> representa hidrógeno;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo, preferiblemente metilo o etilo; aralquilo, preferiblemente bencilo; o arilo, preferiblemente p-metoxifenilo;

10 R<sup>5</sup> representa alquilo(C<sub>1-5</sub>), preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, pentilo o isopentilo, aminoalquilo, preferiblemente 2-aminoetilo, hidroxialquilo, preferiblemente 2-hidroxietilo, alcoxialquilo, preferiblemente 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo o etoximetilo, alquenilo, preferiblemente alilo o dimetilalilo, cicloalquilo, preferiblemente  
15 ciclopentilo, aralquilo, preferiblemente bencilo, ariloxialquilo, preferiblemente fenoxietilo o un grupo heterocíclico, preferiblemente 3-tetrahidrofurano;

X representa yoduro, bromuro, cloruro, toluensulfonato o sulfato hidrógeno.

20 Empleado el procedimiento de ensayo descrito por A. Dunn y colaboradores, Biochemistry, 6, 6, 1967, se ha demostrado que los compuestos de esta invención aumentan la velocidad de utilización y reciclado de la glucosa en ratas y  
25 perros.

El compuesto se administró por vía oral a la rata o al perro y se inyectó intravenosamente una mezcla de glucosa-6-H<sub>3</sub> y glucosa-6-C<sub>14</sub> con una relación H<sub>3</sub>:C<sub>14</sub> de 10:1. Posteriormente se midió la actividad específica con respecto al  
30 H<sub>3</sub> y C<sub>14</sub> de la glucosa del plasma y los resultados se expresaron como porcentaje de aumento de utilización y reciclado

419660

30/10

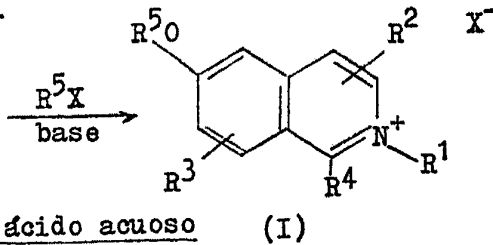
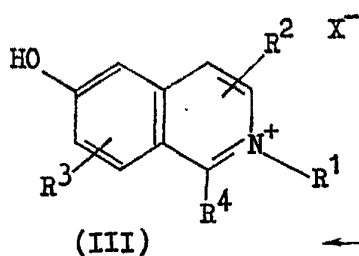
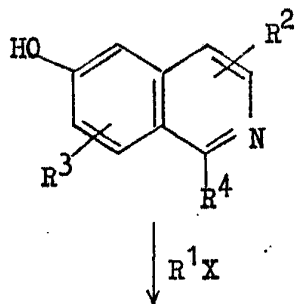


1 de la glucosa.

En los ensayos anteriores, se encontró que nuestros compuestos presentaban una potencia similar o superior a la de la biguanida fenformina como demuestran los resultados dados en la tabla.

Compuesto de	Rata		Perro		
	Aumento de utilización de glucosa, %	Aumento de reciclado de glucosa, %	Dosis mg/kg	Aumento de utilización de glucosa, %	Dosis mg/kg
Ej.1(b)	80	150	20	50	2
Ej.9(b)	81	71	10	50	1
Ej.9(f)	50	40	10	60	8
Fenformina	60	52	20	50	7,5

Los compuestos de fórmula general I pueden ser preparados por el siguiente camino:



(donde R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> y X tienen el significado dado anteriormente o son grupos convertibles en aquéllos).



419660

1           En este procedimiento, la hidroxí-isoquinoleína II  
se convierte en el compuesto de hidroxí-isoquinolinio III por  
tratamiento con un agente alquilante convencional ( $R^1X$ ), v.g.  
un haluro, un sulfato o un éster sulfónico. La reacción puede  
5           ser llevada a cabo ventajosamente a la temperatura ambiente  
o por encima de la misma y empleando o no un disolvente, v.g.  
un alcohol alifático, un disolvente aprótico polar, v.g. ace-  
tona, butanona o acetonitrilo o un disolvente no polar, v.g.  
benceno o tolueno. La reacción puede efectuarse convenientemen-  
10          te a reflujo en el disolvente de que se trate.

Los compuestos de la invención se obtienen a partir  
de los correspondientes compuestos de hidroxí-isoquinolinio  
III, por tratamiento con agentes alquilantes convencionales  
( $R^5X$ ), v.g. haluros, sulfatos, ésteres sulfónicos, etc., en  
15          presencia de una base inorgánica, v.g. carbonato sódico o po-  
tásico. Las reacciones pueden efectuarse ventajosamente a la  
temperatura ambiente o más alta, en un disolvente polar, v.g.  
un alcohol alifático, acetonitrilo, dimetilformamida, etc.  
Es especialmente ventajoso el uso de acetonitrilo.

20          Las hidroxí-isoquinoleínas de partida II son compues-  
tos conocidos o pueden ser preparados por procedimientos co-  
munes en la química de las isoquinoleínas.

Por lo tanto, esta invención proporciona un procedi-  
miento para la preparación de compuestos de acuerdo con la  
25          misma, que consiste en alquilar un compuesto de fórmula III.  
El compuesto III puede prepararse a partir de II como ya se  
ha explicado.

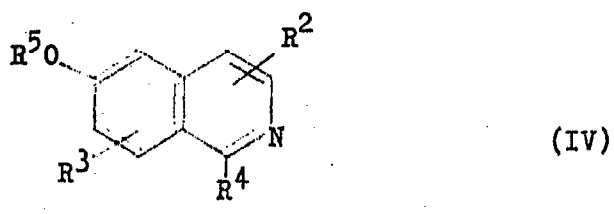
Los compuestos de esta invención también pueden ser  
convertidos en otros compuestos de la misma. Por ejemplo, por  
30          hidrólisis de un grupo  $R^5$  con un ácido acuoso adecuado, v.g.



# 419660

1 ácido bromhídrico, y realquilación posterior del compuesto  
 de hidroxí-isoquinolinio III correspondiente, se obtiene un  
 compuesto en el que el grupo R<sup>5</sup> tiene uno de los otros signi-  
 ficados posibles. Otra posibilidad consiste en convertir el  
 5 grupo R<sup>1</sup> en otro grupo con uno de los otros significados po-  
 sibles, por ejemplo, cuando R<sup>1</sup> representa un grupo aminoeti-  
 lo, puede ser convertido en un grupo dimetilaminoetilo por  
 tratamiento con ácido fórmico y formaldehído.

10 En una modificación del procedimiento, el éter (IV)  
 se cuaterniza con un agente alquilante adecuado R<sup>1</sup>X para dar  
 compuestos (I)



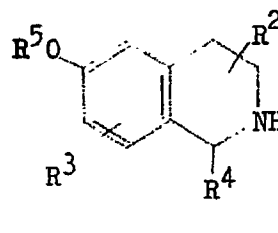
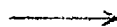
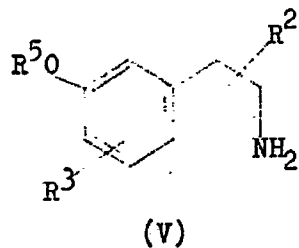
15 Esta modificación es especialmente útil ya que las  
 isoquinoleinas (IV) donde R<sup>5</sup> = alquilo (v.g. metilo) son espe-  
 cialmente accesibles por métodos convencionales y las sales  
 20 cuaternarias (I) resultantes (R<sup>5</sup> = alquilo) pueden ser hi-  
 drolizadas y realquiladas para formar compuestos en los que  
 R<sup>5</sup> tiene uno de los otros significados ya dados. Las condi-  
 ciones de reacción para esta modificación son preferiblemente  
 las mismas utilizadas para la preparación del compuesto de  
 25 isoquinolinio (III) a partir de la hidroxí-isoquinoleína (II).

Las hidroxí- y alcoxi-isoquinoleinas (II) y (IV) pue-  
 den ser sintetizadas por procedimientos normales en la quí-  
 mica de la isoquinoleína; una vía especialmente útil es la  
 siguiente:



419660

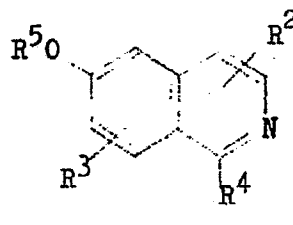
1



5



10



15

20

La fenetilamina (V) puede convertirse en la tetrahidroisoquinoleina (VI) mediante una reacción de Pictet-Spengler o mediante una reacción de Bischler-Napieralski, seguida de reducción de la 3,4-dihidroisoquinoleina resultante. Por deshidrogenación de (VI), por ejemplo calentando con un catalizador de paladio en carbón a altas temperaturas en p-cimeno, se obtiene la alcoxi-isoquinoleina requerida (IV). Aunque el esquema de reacción anterior puede llevarse a cabo cuando  $R^5 = H$ , con frecuencia es más conveniente preparar la hidroxisoquinoleina (II) por hidrólisis ácida del éter (IV), especialmente cuando  $R^5$  es metilo o etilo.

25

El término agente alquilante en el sentido utilizado aquí en relación con los compuestos  $R^1X$  y  $R^5X$  no debe considerarse como limitativo de los grupos  $R^1$  y  $R^5$  a grupos alquilo. El término constituye simplemente una forma cómoda y convencional de describir el compuesto  $R^1X$  y  $R^5X$ , en los que  $R^1$  y  $R^5$  responden a las definiciones dadas aquí.

30

La invención también proporciona composiciones far-



419660

1 macéuticas que contienen un derivado de isoquinoleína de esta  
invención, en asociación con un vehículo farmacéuticamente  
aceptable.

5 Las composiciones farmacéuticas de esta invención  
pueden ser formuladas para uso en la forma habitual con ayu-  
da de vehículos o excipientes y agentes de formulación requere-  
ridos y con o sin agentes medicinales complementarios.

10 La administración oral es más cómoda en forma de ta-  
bletas que pueden estar o no recubiertas, cápsulas, pastas  
o suspensiones, soluciones o emulsiones acuosas u oleosas.  
Los vehículos incluyen los diluyentes inertes como sulfato  
cálcico o fosfato cálcico y/o agentes desintegrantes como al-  
midón o ácido algínico. Puede utilizarse estearato magnésico  
15 como agente lubricante. Para los preparados orales líquidos,  
pueden utilizarse agentes suspensores como carboximetilcelu-  
losa sódica, junto con preservativos y agentes aromatizantes  
o edulcorantes como sacarosa, dextrosa y glicerol.

20 Las inyecciones pueden formularse con ayuda de vehí-  
culos y agentes fisiológicamente aceptables en forma de so-  
luciones, suspensiones o de productos secos para su recons-  
titución antes de su empleo.

25 La dosis a la que se administra el ingrediente activo  
puede variar entre amplios límites. Un intervalo adecuado  
para dosis orales es generalmente el comprendido entre 5 y  
500 mg diarios. La composición farmacéutica puede ser formu-  
lada con ventaja para proporcionar una dosis dentro de este  
intervalo, ya sea como una sola unidad o como un cierto núme-  
ro de unidades.

30 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En  
ellos, el Ejemplo 8 describe la producción de un material de

419660



1 partida para los Ejemplos 9 a 11. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados.

EJEMPLO 1

(a) Bromuro de 2-bencil-6-metoxi-isoquinolinio

5 Se calientan a reflujo durante 1 hora 1,6 g de 6-metoxi-isoquinoleina y 2 ml de bromuro de bencilo en 75 ml de acetona. La mezcla se diluye con éter y se enfría a 0°. El sólido se separa por filtración y se recristaliza de metanol/éter, p.f. 155-158°.

10 Los siguientes compuestos se preparan por un procedimiento similar (el tiempo de reacción está indicado entre paréntesis):

(b) Yoduro de 6-metoxi-2-metilisoquinolinio, p.f. 232-234° (½ hora).

15 (c) Yoduro de 6-metoxi-2,3-dimetilisoquinolinio, p.f. 231-233° (2 horas).

(d) Sesquihidrato de cloruro de 6-metoxi-2-(4-metoxibencil)isoquinolinio, p.f. 80-83° (24 horas).

20 (e) Bromuro de 6-metoxi-2-fenacilisoquinolinio, p.f. 211° (1 hora).

(f) Monohidrato de yoduro de 1-bencil-6-metoxi-2-metilisoquinolinio, p.f. 166-168° (5 horas).

(g) Yoduro de 6-metoxi-1,2-dimetilisoquinolinio, p.f. 243-245° (1 hora).

25 (h) Cloruro de 6-metoxi-1-(4-metoxifenil)-2-metilisoquinolinio, p.f. 207-209° (6 horas).

(i) Yoduro de 1-etil-6-metoxi-2,3-dimetilisoquinolinio, p.f. 251-252° (24 horas).

30 (j) Bromuro de 6-metoxi-2-(4-metoxifenacil)isoquinolinio, p.f. 208-210° (1 hora).

30 010-1975

419660



1

EJEMPLO 2

(a) Yoduro de 6-etoxi-2-butylisoquinolinio

5

Se calientan a reflujo durante 24 horas 0,5 g de 6-etoxi-isoquinoleina y 0,5 g de yoduro de butilo en 50 ml de acetonitrilo. Se enfría la solución y se diluye con éter para formar cristales de color amarillo pálido, p.f. 129°.

Los siguientes compuestos se preparan por un procedimiento similar (el tiempo de reacción está indicado entre paréntesis):

10

(b) Yoduro de 6-etoxi-2-isopropilisoquinolinio, p.f. 137° (10 horas).

(c) Bromuro de 2-alil-6-metoxi-isoquinolinio, p.f. 140-142° (48 horas).

15

(d) Sesquihidrato de cloruro de 2-(2-etoxietil)-6-metoxi-isoquinolinio, p.f. 57° (72 horas).

(e) Bromuro de 6-etoxi-2-(2-hidroxietil)isoquinolinio, p.f. 115-116° (48 horas).

EJEMPLO 3

Picrato de 6-etoxi-2-(2-fenoxietil)isoquinolinio

20

Se calientan a reflujo durante 4 días 0,5 g de 6-etoxi-isoquinoleina, 0,66 g de bromuro de 2-fenoxietilo y 0,2 g de yoduro sódico en 50 ml de acetonitrilo. La mezcla se evapora a sequedad, se disuelve el residuo en 5 ml de etanol y se añade 1 g de ácido pícrico en 5 ml de etanol. Se filtra el precipitado amarillo y se recristaliza de acetona, p.f. 149-152°.

25

EJEMPLO 4

Yoduro de 6-etoxi-2-(2-propinil)isoquinolinio

30

Se calientan a reflujo durante 5 horas 500 mg de 6-etoxi-isoquinoleina, 500 mg de bromuro de propargilo y

419660



1 300 mg de yoduro sódico en 30 ml de acetonitrilo. La mezcla  
se evapora a sequedad, el residuo se recoge en 5 ml de agua  
caliente y al filtrado enfriado se agregan 5 ml de una solu-  
5 ción acuosa saturada de yoduro sódico. El sólido que precipi-  
ta se recristaliza de isopropanol/éter, p.f. 121-123°.

EJEMPLO 5

Monohidrato de sulfato hidrógeno de 6-etoxi-2-etilisoquino-  
linio

10 Se calientan a reflujo durante 4 horas 0,5 g de 6-eto-  
xi-isoquinoleina y 0,6 g de sulfato de etilo en 50 ml de ace-  
tonitrilo húmedo. Se enfría la mezcla, se añade éter y el sólido  
blanco se recoge y cristaliza de acetonitrilo, p.f. 63°.

EJEMPLO 6

Hidrobromuro de bromuro de 2-(2-aminoetil)-6-etoxi-isoquino-  
linio

15 Se calientan a reflujo durante 50 horas 0,5 g de 6-  
etoxi-isoquinoleina y 0,7 g de (2-bromoetil)carbamato de eti-  
lo en 20 ml de acetonitrilo. Se separa el disolvente a vacío  
y el residuo se tritura con acetato de etilo para dar 1,0 g  
20 de bromuro de 2-(2-carboetoxiaminoetil)-6-etoxi-isoquinoli-  
nio. El bromuro crudo se calienta a reflujo en 16 ml de solu-  
ción acuosa al 24 % de ácido bromhídrico, durante 2 horas.  
Se separa el disolvente a vacío y el residuo se cristaliza de  
25 etanol, p.f. 238-240° (desc.).

EJEMPLO 7

Monohidrato de hidrobromuro de bromuro de 2-(2-dimetilamino-  
etil)-6-etoxi-isoquinolinio

30 Se calientan durante 6 horas, en un baño de vapor,  
0,15 g de bromuro de 2-(2-aminopetil)-6-etoxi-isoquinolinio,  
2 ml de ácido fórmico y 2 ml de formaldehido (solución acuosa



419660

1 al 35 %). Se evapora la solución y el residuo se trata con  
0,5 ml de ácido bromhídrico al 48 %. Se evapora la solución  
y el residuo cristaliza de etanol dando un sólido blanco,  
p.f. 233-235°.

5

EJEMPLO 8

Bromuro de 6-hidroxi-2-metilisoquinolinio

10 Método (a). Se calientan a reflujo durante 24 horas  
7,3 g de yoduro de 6-metoxi-2-metilisoquinolinio (Ejemplo 1)  
em 70 ml de ácido bromhídrico al 48 %. El disolvente se sepa-  
ra a vacío para dar un sólido que se recristaliza de etanol/  
acetato de etilo, p.f. 216-219°.

15 Método (b). Se calientan a reflujo durante 2 horas  
4 ml de yoduro de metilo y 1 g de 6-hidroxi-isoquinoleína en  
50 ml de acetona y 20 ml de metanol. La solución se enfría y  
se diluye con éter dando el yoduro cuaternario en forma de  
cristales incoloros, p.f. 202-204°. El yoduro se convierte  
en el bromuro, p.f. 216-219°, por reacción bajo reflujo con  
ácido bromhídrico al 48 %, durante 24 horas, evaporación de  
la mezcla y cristalización del residuo de una mezcla de eta-  
20 nol y acetato de etilo.

EJEMPLO 9

(a) Bromuro de 6-benciloxi-2-metilisoquinolinio

25 Se calientan a reflujo durante 2 horas 5 g de carbo-  
nato sódico, 2 ml de bromuro de bencilo y 2,5 g de bromuro  
de 6-hidroxi-2-metilisoquinolinio en 100 ml de acetonitrilo.  
La suspensión se filtra caliente y el filtrado se diluye  
con éter. El sólido que precipita se cristaliza de acetoni-  
trilo, p.f. 210-213°.

30

Los siguientes compuestos se preparan por un procedi-  
miento similar (el tiempo de reacción está indicado entre



419660

1 paréntesis):

(b) Monohidrato de bromuro de 6-etoxi-2-metilisoquinolinio, p.f. 130-133<sup>o</sup> (2 horas).

5 (c) Bromuro de 6-(2-hidroxietoxi)-2-metilisoquinolinio, p.f. 194-196<sup>o</sup> (6 horas).

(d) Monohidrato de bromuro de 6-aliloxi-2-metilisoquinolinio, p.f. 112-115<sup>o</sup> (3 horas).

(e) Yoduro de 6-isopropoxi-2-metilisoquinolinio, p.f. 206-208<sup>o</sup> (6 horas).

10 (f) Monohidrato de bromuro de 6-(2-etoxietoxi)-2-metilisoquinolinio, p.f. 83-85<sup>o</sup> (48 horas).

(g) Monohidrato de bromuro de 2-metil-6-pentiloxiisoquinolinio, p.f. 105-107<sup>o</sup> (16 horas).

15 (h) Hidrato de bromuro de 2-metil-6-(3-metilbut-2-eniloxi)isoquinolinio, p.f. 77<sup>o</sup> (20 horas).

(i) Monohidrato de cloruro de 6-(2-metoxietoxi)-2-metilisoquinolinio, p.f. 64-65<sup>o</sup> (35 horas).

(j) Monohidrato de cloruro de 6-(3-metoxipropoxi)-2-metilisoquinolinio, p.f. 83-85<sup>o</sup> (24 horas).

20 (k) Cloruro de 6-etoximetoxi-2-metilisoquinolinio, p.f. 125-128<sup>o</sup> (1 hora).

(l) Bromuro de 2-metil-6-(2-fenoxietoxi)isoquinolinio, p.f. 223-225<sup>o</sup> (42 horas).

25 (m) Monohidrato de bromuro de 6-ciclopentiloxi-2-metilisoquinolinio, p.f. 178-180<sup>o</sup> (26 horas).

(n) Monohidrato de bromuro de 6-etoxi-2,3-dimetilisoquinolinio, p.f. 214-216<sup>o</sup> (4½ horas).

(o) Monohidrato de bromuro de 6-(2-etoxietoxi)-2,3-dimetilisoquinolinio, p.f. 177-180<sup>o</sup> (76 horas).

30 (p) Bromuro de 2-metil-6-(2-propiniloxi)isoquinoli-

419660



1 nio, p.f. 207° (desc.) (4 horas).

EJEMPLO 10

p-Toluensulfonato de 6-(3-tetrahidrofuraniloxi)-2-metiliso-  
quinolinio

5 Se calientan a reflujo durante 60 horas 2,4 g de bromuro de 6-hidroxi-2-metilisoquinolinio, 5 g de carbonato sódico y 5 g de p-toluensulfonato de 3-hidroxitetrahidrofurano en 100 ml de acetonitrilo. La mezcla se enfría y se diluye con éter. Se recoge el sólido que cristaliza, p.f. 144-146°.

10 EJEMPLO 11

Bromuro de 6-(2-aminoetoxi)-2-metilisoquinolinio

(1) Bromuro de 2-metil-6-(2-ftalimidoetoxi)isoquinolinio

15 Se calientan a reflujo durante 9 días 2,4 g de bromuro de 6-hidroxi-2-metilisoquinolinio, 5 g de carbonato sódico y 2,6 g de bromuro de ftalimidoetilo en 100 ml de acetonitrilo. La mezcla se filtra en caliente y el filtrado se evapora para dar un sólido oleoso. Se lava con cloroformo y se añade éter de petróleo (p.e. 40-60°) para formar un aceite que solidifica al triturar, p.f. 165-169°.

20 (2) Bromuro de 6-(2-aminoetoxi)-2-metilisoquinolinio

25 Se calientan a reflujo durante 2 horas 900 mg de bromuro de 2-metil-6-(2-ftalimidoetoxi)isoquinolinio y 0,3 g de hidrato de hidrazina en 50 ml de etanol. Se enfría la mezcla y se separa por filtración la hidrazida precipitada. Por adición de éter al filtrado se obtiene un sólido que se recristaliza de acetonitrilo, p.f. 173-176°.

EJEMPLO 12

Composiciones farmacéuticas

30 En estos ejemplos, el compuesto identificado como AH 10713 es el compuesto del Ejemplo 9(f). Puede ser susti-



419660

1 tuído por cualquier otro compuesto de la invención.

Tabletas

Para preparar 10.000 tabletas, conteniendo cada una 50 mg de AH 10713

5 Mezclar 500 g de AH 10713 pulverizado con 1500 g de lactosa y 200 g de almidón de maíz. Mezclar íntimamente con una cantidad suficiente de pasta acuosa de almidón al 10 %, caliente, para producir una masa húmeda uniforme. Granular la masa pasándola a través de un tamiz nº 8 de las normas británicas y secar a 50°C en un secadero de lecho fluidificado. Mezclar los gránulos con 11,5 g de estearato magnésico y almidón de maíz seco suficiente para dar un peso total del lote de 2,30 kg. Comprimir los gránulos en una prensa adecuada de manera que cada comprimido pese 230 mg y sea de un diámetro de 8,5 mm.

15 Para preparar 10.000 tabletas, conteniendo cada una 25 mg de AH 10713

20 Mezclar 250 g de AH 10713 pulverizado, 200 g de celulosa microcristalina y 1,00 kg de dihidrato de fosfato cálcico secado por atomización, vendido bajo el nombre comercial de "Encompress" y después mezclar con 7,25 g de estearato magnésico. Comprimir el polvo mezclado en una prensa para obtener comprimidos de 146 mg cada uno y 6,5 mm de diámetro.

Cápsulas

25 Para preparar cápsulas de gelatina dura conteniendo cada una 25 mg ó 50 mg de AH 10713

30 Mezclar la cantidad requerida de droga con celulosa microcristalina suficiente conteniendo 0,5 % de estearato magnésico para permitir el llenado adecuado de una cápsula de gelatina dura del nº 2 y obtener la dosis deseada.



419660

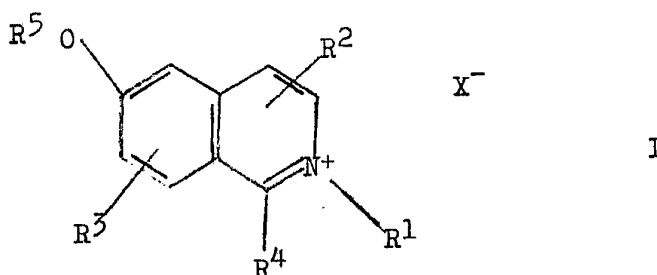
Jarabe oral

Preparar una solución acuosa de la droga conteniendo 0,5% de hidroxietilcelulosa. Ajustar el volumen con jarabe de manera que cada 5 ml. contengan 25 mg. de AH 10713. El jarabe contiene agentes edulcorantes, aromatizantes y reguladores adecuados y se preserva con una mezcla de para-hidroxibenzoato de alquilo.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de isoquinoleina de fórmula general I



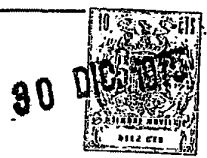
donde

R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, cuyos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente con grupos amino, alquilamino o dialquilamino o con grupos hidroxilo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), aroilo, arilo o ariloxi, donde los grupos aroilo, arilo o ariloxi pueden contener un sustituyente alcoxi (C<sub>1-4</sub>); y R<sup>5</sup> puede representar además un grupo cicloalquilo conteniendo de 4 a 8 átomos de carbono o un grupo heterocíclico;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, re-

*mg*

419660



1

presentan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

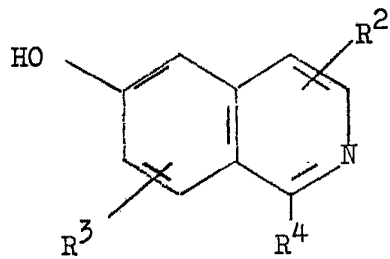
5

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, que a su vez puede estar sustituido con un grupo arilo o ariloxi, cuyo grupo arilo o ariloxi también puede estar sustituido con un sustituyente alcoxi ( $C_{1-4}$ ); o bien  $R^4$  puede representar un grupo arilo que puede estar sustituido con un sustituyente alcoxi ( $C_{1-4}$ ); y

10

X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico o inorgánico; con la condición de que  $R^1$  no es metilo cuando  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es hidrógeno o bencilo,  $R^5O$  es metoxi y  $X^-$  representa un radical yoduro o perclorato; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar, en cualquier orden deseado, un compuesto de fórmula:

15



(II)

20

con un compuesto de fórmula  $R^1X$  para formar el derivado cuaternario y hacer reaccionar este último con un compuesto de fórmula  $R^5X$  para formar el éter deseado de fórmula I (donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y X tienen el significado dado anteriormente) y después, si se desea, hacer reaccionar el compuesto obtenido para efectuar la conversión de cualquiera de los  $R^1-R^5$  y X en otros grupos dentro de los significados dados.

25

30 *me*



419660

1

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 en el que en un compuesto de fórmula I donde  $R^5$  tiene un significado se convierte en otro compuesto de fórmula I donde  $R^5$  tiene otro significado por hidrólisis del grupo  $OR^5$  a grupo OH y después alquilación del compuesto resultante con un compuesto  $R^5X$  donde  $R^5$  tiene un significado diferente al que tenía en el material de partida.

5

10

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 en el que un compuesto de fórmula I donde  $R^1$  tiene un significado se convierte en otro compuesto de fórmula I donde  $R^1$  tiene otro significado que consiste en convertir  $R^1$  = aminoetilo en  $R^1$  = dimetilaminoetilo por reacción con ácido fórmico y formaldehído.

15

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la O-alquilación se efectúa en presencia de una base inorgánica, a la temperatura ambiente o más alta, en un disolvente polar.

20

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la cuaternización se realiza en un disolvente polar a una temperatura comprendida entre la del ambiente y la de reflujo del disolvente.

25

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ISOQUINOLEINA.

3dmg

30 DIC 1973



419660

1  
Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente Memoria descriptiva que consta de veinte pá-  
ginas mecanografiadas.

5  
Madrid, 15 de Octubre de 1973  
BERNARDO UNGRIA

P-P. 1

*MU*

10

15

20

25

*ME*

30