

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	454.090	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		9.12.76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
A 50589/75 provisional	10.12.75	G. Bretaña
45028/76 provisional	29.10.76	"
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C 07D // A 61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN METODO PARA PREPARAR COMPUESTOS HETEROCICLICOS"		
71 SOLICITANTE (ES)		
THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED		(Case X142)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
183-193 Euston Road, Londres N.W.1., Inglaterra		
72 INVENTOR (ES)		
John Bedford Stenlake, Roger David Waigh, George Henry Dewar, John Urwin y Nirmal Chandra Dhar		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 64.562)

**POOR
QUALITY**

1 La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos con propiedades biológicas útiles, a la síntesis de dichos compuestos, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 Dichos compuestos heterocíclicos son una serie de derivados de isoquinoléina que tienen propiedades farmacológicas que los hacen útiles como agentes de bloqueo neuromusculares (o, como se denominan con frecuencia, "relajantes musculares"). Tales agentes producen parálisis de los músculos del esqueleto por interferir con el proceso de transmisión neuro-humoral en que interviene la acetilcolina; y algunos de tales compuestos se utilizan ampliamente durante operaciones quirúrgicas importantes.

10 Una clase de relajantes musculares actúa por inhibición o reducción de la despolarización de la placa motriz terminal, mientras que otros actúan produciendo una despolarización prolongada.

15 Los agentes despolarizantes presentan cierto número de desventajas. Dichos agentes no exhiben antagonismo frente a las drogas del tipo de la anticolinesterasa, y estas últimas de hecho pueden intensificar el proceso de la despolarización. Aquéllos pueden también dar lugar postoperativamente a dolores y calambres musculares, debido probablemente a contracciones o fasciculaciones iniciales de los músculos.

20 Entre el otro tipo de agentes de bloqueo que inhiben la despolarización se encuentran la d-tubocurarina, la galamina, y el pancuronium. A este tipo de agente de bloqueo neuromuscular se ha hecho referencia también como el tipo competitivo, debido a que se cree que el mismo compite con

1 la acetilcolina en la placa terminal muscular e impide su
despolarización. El efecto global de la acción competitiva
es que el músculo queda en el estado relajado y se produce
una parálisis flácida. La d-tubocurarina, el pancuronium
5 y la galamina dan lugar a una parálisis de duración modera-
damente prolongada, y la velocidad de recuperación es inva-
riablemente lenta. Los agentes de anticolinesterasa noes-
tignina, edrophonium y phisostigmina pueden utilizarse pa-
ra producir efecto antagónico sobre la parálisis de la d-
10 -tubocurarina, el pancuronium y la galamina, y se utilizan
ampliamente en la práctica de la anestesia.

Una grave desventaja de los agentes de bloqueo
competitivos es su efecto sobre los mecanismos autónomos.
La tubocurarina bloquea los ganglios autónomos ocasionando
15 bradicardia e hipotensión, mientras que la galamina y el
pancuronium causan bloqueo vagal dando como resultado ta-
quicardia e hipertensión.

Sería ventajoso, por esta razón, proporcionar una
serie de agentes de bloqueo neuromuscular potentes que com-
binasen algunas de las ventajas de los agentes conocidos de
20 cada tipo sin presentar todas sus desventajas, y en particu-
lar una separación entre la actividad paralizante neuromus-
cular y los efectos sobre los mecanismos autónomos.

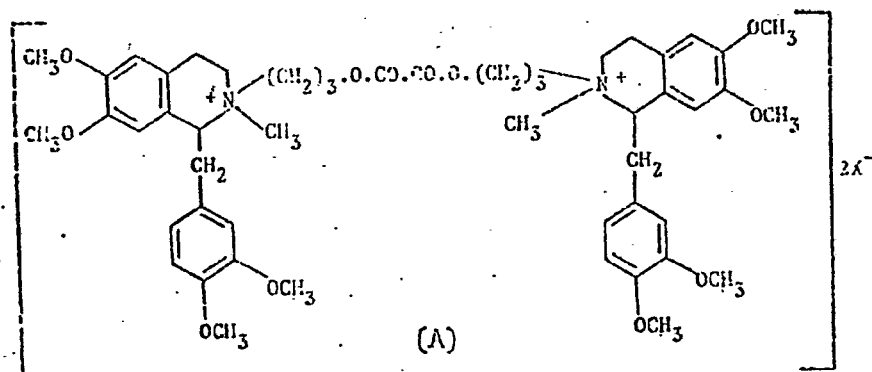
Es sabido que cierto número de derivados de iso-
25 quinoleína tienen actividad de bloqueo neuromuscular, y en-
tre tales sustancias se encuentra una serie de diésteres cu-
ya estructura es afín a la de los compuestos de la presente
invención. Estos compuestos de la técnica anterior exhibían
"una variación considerable en (la) actividad farmacológica".

30 (J.M.Z. Gladich y E.P. Taylor, J. Chem. Soc. (1962), 1481-

1 -1487). Uno de estos diésteres, denominado γ -oxalolaudo-
 nium, de fórmula A dada a continuación, "parecía merecer
 5 ulterior consideración" (R.T. Brittain y otros, Brit. J.
 Pharmacol. (1961), 17, 116-123), aunque "exhibía una po-
 10 tencia relativamente baja en los animales" y, según se de-
 mostró posteriormente, "su efecto era demasiado débil en
 los pacientes humanos voluntarios como para presentar va-
 15 lor alguno en anestesia". (Gladich, pág. 1483).

10

15

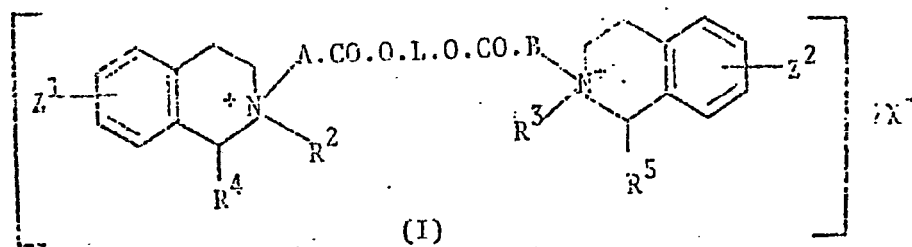


20

La presente invención proporciona compuestos de
 isoquinoleína de la fórmula general (I) que producen pará-
 lisis neuromuscular, por un mecanismo no despolarizante de
 duración relativamente corta con un efecto mínimo sobre
 los mecanismos cardiovasculares y autónomos.

En la fórmula (I):

25



30

05097

1

Z^1 y Z^2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un sustituyente metilendioxi, o hasta tres sustituyentes metoxi;

5

R^2 y R^3 son iguales o diferentes, y cada uno de ellos es alcoholilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, prop-2-enilo ó prop-2-inilo;

10

R^4 y R^5 son iguales o diferentes, y cada uno de ellos es un grupo bencilo o fenetilo en el que el anillo fenilo está sustituido opcionalmente por uno o más de entre halógeno, alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono y metilendioxi;

15

A y B son iguales o diferentes, y cada uno de ellos es un radical alcoholeno que contiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono;

20

L es una cadena de alcoholeno que tiene de 2 a 12 átomos de carbono o es un grupo $-L^1.O.L^2-$ en el que cada uno de L^1 y L^2 es alcoholeno que tiene al menos dos átomos de carbono, y considerados juntos L^1 y L^2 tienen hasta 11 átomos de carbono; y

X^- es un anión.

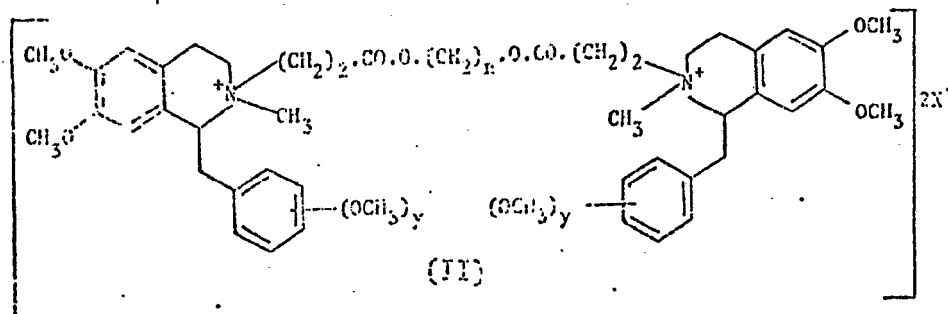
Preferiblemente A más B tienen un total de al menos 4 átomos de carbono.

25

Una clase preferida de compuestos de la fórmula (I) son los representados por la fórmula general (II):

30

05097



1 en la que:

y es un entero de valor 1, 2 ó 3, con los grupos metoxi preferiblemente en al menos una de las posiciones 3-, 4- y 5-;

5 n es un entero comprendido entre 2 y 8, preferiblemente de 4 a 7; y

10 X^- es un anión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un haluro tal como yoduro, bromuro, cloruro, un sulfato o un anión de un ácido orgánico tal como metanosulfonato, bencenosulfonato, nitrobencenosulfonato y naftalensulfonato. Las sales no aceptables farmacéuticamente de la fórmula (I) están incluidas también dentro de la presente invención como compuestos intermedios para conversión en sales farmacéuticamente aceptables.

15 Compuestos valiosos de fórmula (II) incluyen los compuestos que se enumeran a continuación:

sales de N,N'-dimetil-N,N'-4,12-dioxa-3,13-dioxo
pentadecilen-1,15-bis-tetrahidropapaverinio,

[en II: n = 7; (OMe)_y = 3,4-dimetoxi];

20 sales de N,N'-dimetil-N,N'-4,9-dioxa-3,10-dioxo-
dodecilen-1,12-bis-tetrahidropapaverinio;

[en II: n = 4; (OMe)_y = 3,4-dimetoxi];

y son compuestos particularmente preferidos los siguientes:

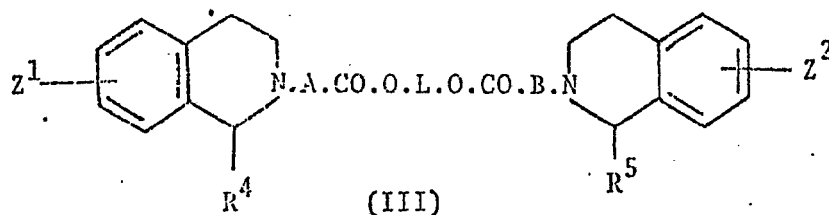
25 sales de N,N'-dimetil-N,N'-4,10-dioxa-3,11-dioxo-
tridecilen-1,13-bis-tetrahidropapaverinio,

[en II: n = 5, (OMe)_y = 3,4-dimetoxi]; y

sales de N,N'-dimetil-N,N'-4,11-dioxa-3,12-dioxo-
tetradecilen-1,14-bis-tetrahidropapaverinio,

30 [en II: n = 6, (OMe)_y = 3,4-dimetoxi].

1 Los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar por cualquier método conocido para la fabricación de compuestos de estructura análoga, pero preferiblemente por cuaternización de la base terciaria correspondiente de fórmula (III):



o un derivado monocuaternario de la misma en el que uno de los átomos de nitrógeno está cuaternizado por R^2 ó R^3 , según sea apropiado. En la fórmula (III), Z^1 , Z^2 , R^4 , R^5 , A, B y L son como se ha definido en la fórmula (I). El agente cuaternario puede designarse como un derivado éster reactivo de un alcohol R^6OH donde R^6 tiene el valor de R^2 ó R^3 según sea apropiado. Si ha de cuaternizarse la base, entonces, por supuesto, se requieren al menos dos equivalentes molares del éster cuaternizante, pero éste está presente preferiblemente en un gran exceso. Si ha de cuaternizarse un derivado monocuaternario de la base de fórmula (III), entonces se utilizará como mínimo al menos una cantidad equimolar del éster.

15

20

25

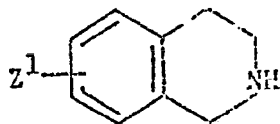
La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente, pero preferiblemente en presencia de un disolvente tal como un alcohol (p. ej. metanol), un hidrocarburo aromático (p. ej. tolueno), un hidrocarburo clorado (p. ej. cloroformo), una cetona alifática (p. ej. acetona o

30

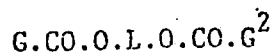
1 metil-etil-cetona), dioxano, tetrahydrofurano, sulfóxido
 de dimetilo, acetonitrilo o dimetilformamida. Pueden em-
 5 plearse temperaturas hasta la de reflujo, y la reacción se
 puede llevar a cabo opcionalmente a presión y opcionalmen-
 te en ausencia de la luz.

Derivados éster reactivos adecuados incluyen és-
 teres de haluro (p. ej. bromuro y yoduro), p-toluensulfona-
 to, metanosulfonato, bencenosulfonato, nitrobencenosulfona-
 to y naftalensulfonato. Si el derivado éster reactivo se
 10 designa por R^6Y , Y se selecciona preferiblemente como un
 grupo que proporcionará el anión X^- en el compuesto de fórmu-
 la (I), pero si se utiliza como Y un grupo diferente, és-
 te puede cambiarse en X^- por métodos de metátesis simple
 tal como la doble descomposición, o mediante una columna de
 15 intercambio de ion o métodos equivalentes que son bien co-
 nocidos en la técnica.

Los compuestos intermedios de fórmula (III) se
 pueden sintetizar convenientemente haciendo reaccionar un
 compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula
 20 (IX):



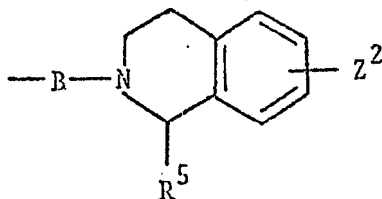
(VIII):



(IX):

25 donde Z^1 , R^4 y L tienen el mismo significado que en la fórmu-
 la (I), G y G^2 son iguales o diferentes y cada uno de
 30 ellos se selecciona de entre un grupo $-C(J^1) = CHJ^2$ y un

1 derivado éster reactivo del grupo $-J.OH$ donde J , J^1 y J^2
 son como se ha definido anteriormente en esta memoria, y
 5 G^2 se selecciona también de entre un grupo:



10 donde B , R^5 y Z^2 tienen el mismo significado que en la fórmula (I).

En particular, los compuestos intermedios de fórmula (III) en la que al menos uno de entre A y B es $-(CH_2)_2-$ sustituido opcionalmente por un grupo metilo, se preparan fácilmente por una reacción de Michael entre un
 15 éster de acrilato de la fórmula (IX) y un compuesto de fórmula (VIII), convenientemente a una temperatura elevada, por ejemplo hasta $100^\circ C$ u opcionalmente en presencia de un medio líquido inerte tal como un hidrocarburo aromático
 20 (p. ej. benceno) a la temperatura de reflujo.

Un compuesto intermedio de fórmula (IX) en la que G^2 incluye un grupo isoquinolinio se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto apropiado de la fórmula (VIII) con un exceso de un compuesto diferente de fórmula (IX) donde
 25 G^2 no incluye un grupo isoquinolinio.

Los compuestos de fórmula (I) tienen 4 centros de asimetría, uno en cada uno de los átomos de nitrógeno y el otro en la posición 1 en cada uno de los anillos de tetrahidroisoquinolinio.

30 La estereoisomería de los compuestos de la fórmula

1 la (I) puede controlarse parcialmente mediante el uso de un
material de partida de fórmula (VIII) que tenga una confi-
guración estereoquímica definida, y de este modo se puede
proporcionar una base DD-, LL- ó meso- de fórmula (III). El
5 procedimiento de cuaternización introduce, no obstante, los
2 centros adicionales de asimetría, y usualmente da como re-
sultado que los compuestos de fórmula (I) sean una mezcla
de estereoisómeros. Todos los estereoisómeros de fórmula
(I) están comprendidos, sin embargo, dentro del alcance de
10 la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden presentar
en una formulación farmacéutica para administración intra-
venosa. La formulación puede ser una solución acuosa que
puede contener agentes bacteriostáticos, antioxidantes,
15 tampones, u otros aditivos farmacéuticamente aceptables.
Los compuestos se pueden administrar también por otras
vías parenterales en forma de solución, emulsión o suspen-
sión en un líquido o mezcla de líquidos farmacéuticamente
aceptable, que puede contener agentes bacteriostáticos,
20 antioxidantes, tampones, agentes espesantes, agentes de sus-
pensión u otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Ta-
les formulaciones se presentan en forma de dosificación uni-
taria tales como ampollas o dispositivos de inyección dese-
chables, o en formas de dosis múltiples tales como un fras-
25 co del que puede tomarse la dosis apropiada. Todas estas
formulaciones deben hacerse estériles. Alternativamente,
los compuestos pueden presentarse como un polvo seco con o
sin otros excipientes para disolverlos o ponerlos en suspen-
sión en un medio líquido antes de su empleo.

30 Una formulación sencilla y preferida es una solu-

1 ción del compuesto de fórmula (I) en agua. Esta se puede preparar disolviendo simplemente el compuesto en agua exenta de pirógenos previamente esterilizada en condiciones asépticas y esterilizando la solución.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse, por esta razón, para inducir el bloqueo neuromuscular en un animal, con inclusión del hombre. La dosis a utilizar variará de acuerdo con el compuesto utilizado y con su estereoisomería, y de acuerdo con el grado de aparición de la parálisis que el médico encargado del tratamiento desee inducir. Dosis adecuadas para inyección intravenosa son de 0,1 a 4,0 mg por kg de peso corporal del paciente, preferiblemente de 0,1 a 2,0 mg/kg, y convenientemente de 0,25 a 1,0 mg/kg. Por consiguiente una dosis unitaria adecuada de un compuesto de fórmula (I) comprende de 20 mg a 80 mg, y preferiblemente de 40 mg a 60 mg; y una solución inyectable adecuada contiene de 1 mg a 100 mg, preferiblemente de 10 mg a 50 mg y muy preferiblemente de 20 a 30 mg de un compuesto de fórmula (I) por ml.

15 Pueden ser necesarias dosis adicionales para mantener la parálisis dependiendo de la duración del procedimiento quirúrgico. Teniendo en cuenta el modo de administración preferido, las sales preferidas de fórmula (I) son aquéllas que tienen una solubilidad de al menos 20 mg/ml en agua a la temperatura ambiente.

25 Las propiedades farmacológicas de dos de los compuestos de fórmula (I) en comparación con las del compuesto conocido galamina se ilustran mediante los resultados que se muestran en la Tabla A. Estos muestran las dosis intravenosas medias requeridas para producir 50% y 95% de

1 parálisis (DP_{50} y DP_{95} , respectivamente) así como 50% de
 bloqueo vagal (DV_{50}) en 4 ó 5 gatos anestesiados. La ausen-
 5 cia de inducción de bloqueo vagal por parte de los compues-
 tos de la invención, Núms. 1c y 6c, a las dosis paralizan-
 tes, se muestra por la relación DV_{50}/DP_{95} . Todas las dosis
 están expresadas en mg del compuesto por kg de peso cornor-
 ral.

TABLA A

Compuesto	Nº de gatos	DP_{50}	DP_{95}	DV_{50}	DV_{50}/DP_{50}	DV_{50}/DP_{95}
Galamina	4	0,85	1,8	0,56	0,66	0,31
Compuesto 1c	5	0,11	0,22	3,7	35	17
Compuesto 6c	4	0,092	0,16	2,7	31	17

15 Se comprenderá, por la descripción que antecede
 y por los ejemplos que se dan más adelante en esta memoria,
 que lo que se desea reivindicar puede comprender cualquier
 nueva característica de la presente invención, principalmen-
 te pero no exclusivamente las siguientes:

20 (a) un compuesto de fórmula (I), (II) y (III) co-
 mo se ha definido anteriormente en esta memoria; y sales
 de un compuesto de fórmula (III) que incluyen una sal dio-
 xalato;

25 (b) un método de preparación de un compuesto de
 fórmula (I) en el que una amina terciaria de fórmula (III)
 que contiene al menos seis de los grupos deseados en el
 compuesto de amonio dicuaternario deseado se hace reaccio-
 nar con un derivado cuaternizante del grupo restante, y si
 se desea, la sal resultante se convierte en la sal de otro
 anión;

30 (c) una formulación farmacéutica que comprende

1 un compuesto de fórmula (I) como ingrediente activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable;

(d) un método de preparación de una formulación farmacéutica como se ha definido en (c), que comprende el
5 mezclado de un compuesto de fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo;

(e) un método de inducción de parálisis neuromuscular en un mamífero con inclusión del hombre que comprende la administración al mamífero de una cantidad paralizante neuromuscular efectiva de un compuesto de fórmula (I);
10

(f) un compuesto de fórmula (II) en la que n es 4, 5, 6 ó 7;

(g) un compuesto de fórmula (II) en la que y es 2 y los grupos metoxi están en las posiciones 3- y 4-;

(h) un compuesto de fórmula (I) en la que Z^1 y Z^2 representan cada uno dos sustituyentes metoxi en átomos de carbono adyacentes;
15

(i) un compuesto de fórmula (I) en la que Z^1 y Z^2 representan cada uno dos sustituyentes metoxi en las posiciones 6- y 7-; y
20

(j) un compuesto de fórmula (I) en la que Z^1 , R^2 y R^4 tienen cada uno el mismo valor que Z^2 , R^3 y R^5 respectivamente.

A continuación se dan ejemplos de la invención.

25 En estos ejemplos:

Todas las temperaturas están en grados Celsius;

"p.f." significa punto de fusión;

"p.eb." significa punto de ebullición;

"mm Hg" significa milímetros de mercurio;

30 "TLC" significa cromatografía en capa delgada;

- 1 "P₂O₅" significa pentóxido de fósforo;
 "mesilato" significa metanosulfonato;
 "besilato" significa bencenosulfonato;
 "tosilato" significa toluensulfonato;
 5 "nafsilato" significa naftalensulfonato;

Ejemplo A

Preparación Inyectable

1. El compuesto ld (2,5 g) se disuelve en 100 ml de agua para inyecciones según la Farmacopea Británica, y la solución resultante se esteriliza por filtración a través de un filtro de membrana de 0,22 micras de tamaño de poro. La solución esterilizada se introduce en ampollas de 2 ml que se cierran de modo hermético asépticamente. Cada ampolla proporciona una dosis de 50 mg de sal.
- 10
2. Se prepara una solución del compuesto ld como antes, se esteriliza por filtración, se introduce en ampollas (2 ml por ampolla), se liofiliza, y las ampollas se cierran herméticamente en condiciones asépticas.
- 15

20 Inmediatamente antes de utilizarlas, se abren las ampollas y se redisuelve el compuesto en 2 ml de agua para inyecciones según la Farmacopea Británica para proporcionar una solución inyectable que contiene una dosis de 50 mg de sal.

Ejemplo B

25 Solución para Inyecciones

Compuesto ld 2,5 g

Clorocresol 10 mg

NaH₂PO₄ 20 mg

Agua para inyecciones según

30 la Farmacopea Británica hasta 100 ml

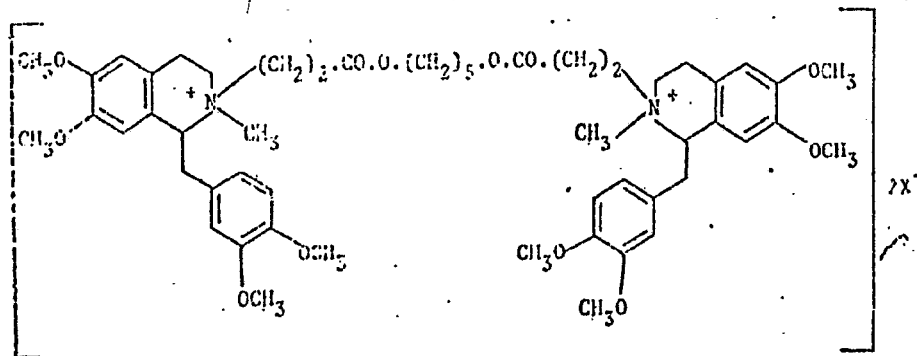
1 Se prepara una solución que contiene los ingre-
dientes arriba indicados y se lleva luego a pH 4 utilizan-
do ácido fosfórico diluido, se esteriliza por filtración y
se introduce en un recipiente esterilizado que se cierra
5 herméticamente en condiciones asépticas con un tapón de go-
ma.

Las dosis deseadas pueden extraerse a medida que
se precisan a través del tapón.

EJEMPLO 1

10

15



20

25

Se añadió cloruro de acrilofilo (0,2 moles) disuel-
to en benceno seco (60 ml) en el transcurso de 0,5 horas y
con agitación mecánica a pentano-1,5-diol (0,1 mol), trie-
tilamina (0,2 moles) y pirogalol (0,1 g) en benceno seco
(100 ml). Se añadió más benceno seco (aproximadamente 100
ml), seguido por trietilamina (10 ml), y la mezcla se agi-
tó a 50°C durante 0,5 horas. El clorhidrato de trietilami-
na se separó por filtración y el disolvente se eliminó a
vacío para dejar un aceite amarillo que se destiló en pre-
sencia de trazas de p-metoxifenol, en ausencia de luz, para
dar diacrilato de 1,5-pentametileno (12,9 g; 61%; p.eb.
90-95°C/0,01 mm Hg).

30

05097

Una solución de tetrahidropapaverina (4,43 g) y

1 diacrilato de 1,5-pentametileno (1,30 g) en benceno seco
(15 ml) se agitó a reflujo durante 48 horas en ausencia de
luz. Se eliminó el disolvente a vacío y se disolvió el acei-
5 te rojo pálido residual en cloroformo (10 ml). La adición
de éter (aproximadamente 400 ml) seguido por solución eté-
rea saturada de ácido oxálico (aproximadamente 500 ml) dió
un precipitado blanco coposo, que se separó por filtración,
se lavó con éter y se secó. La cristalización (2 veces) en
10 etanol dió el dioxalato de N,N'-4,10-dioxa-3,11-dioxotrideci-
cilen-1,13-bis-tetrahidropapaverina en forma de un polvo
blanco (3,5 g; 51%; p.f. 117-121°C).

La base libre, N,N'-4,10-dioxa-3,11-dioxotrideci-
len-1,13-bis-tetrahidropapaverina (Compuesto 1a), se obtu-
vo por basificación de una solución acuosa del dioxalato
15 con solución de bicarbonato de sodio, seguida por extrac-
ción con tolueno y evaporación del disolvente, para dar un
aceite viscoso incoloro.

La base escrupulosamente seca (0,5 g) disuelta
en acetonitrilo espectroscópicamente puro (8 ml) se trató
20 con yoduro de metilo (8 ml) a la temperatura ambiente du-
rante 22 horas. La mezcla de reacción filtrada se añadió
gota a gota a éter seco filtrado y agitado mecánicamente
(aproximadamente 450 ml). El precipitado blanco coposo se
separó por filtración, se lavó con éter seco, y se secó a
25 vacío sobre P₂O₅ a 50°C para dar diyoduro de N,N'-4,10-dio-
xa-3,11-dioxo-tridecilen-1,13-bis-tetrahidropapaverinio
(Compuesto 1b: p.f. 143-148°C, con reblandecimiento a 138°C).

Empleando la misma técnica que anteriormente, pe-
ro reemplazando el yoduro de metilo por metanosulfonato de
30 metilo, bencenosulfonato de metilo, toluensulfonato de me-

1 tilo, naftalen-1-sulfonato de metilo y naftalen-2-sulfonato
de metilo, y utilizando un tiempo de reacción de 48 horas
en lugar de 22 horas, se prepararon las sales siguientes:

5 (1c) dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-4,10-dioxa-
-3,11-dioxo-tridecilen-1,13-bis-tetrahidropapaverinio, un
polvo blanco de p.f. 104-112°C;

(1d) dibesilato de N,N'-dimetil-N,N'-4,10-dio-
xa-3,11-dioxo-tridecilen-1,13-bis-tetrahidropapaverinio,
un polvo blanquecino, p.f. 85-90°C, que se reblandece des-
de 60°C;

10 (1e) ditosilato de N,N'-dimetil-N,N'-4,10-dioxa-
-3,11-dioxo-tridecilen-1,13-bis-tetrahidropapaverinio, un
polvo blanco, p.f. 70-90°C;

(1f) dinaf-1-silato de N,N'-dimetil-N,N'-4,10-
15 -dioxo-3,11-dioxo-tridecilen-1,13-bis-tetrahidropapaveri-
nio, un polvo amarillo pálido, p.f. 65-85°C; y

(1g) dinaf-2-silato de N,N'-dimetil-N,N'-4,10-
-dioxo-3,11-dioxo-tridecilen-1,13-bis-tetrahidropapaveri-
nio, un polvo blanco, p.f. 60-80°C.

20 EJEMPLOS 2 a 10

Por métodos análogos a los descritos en el Ejem-
plo 1 se sintetizaron, por la vía de las sales de oxalato
correspondientes, las bases terciarias siguientes (2a a
15a):

25 (2a) N,N'-4,10-dioxa-3,11-dioxotridecilen-1,13-
-bis-D(-)-tetrahidropapaverina, un aceite viscoso incol-
oro, $[\alpha]_D^{23,5} -53,62^\circ$ (c, 1,408 en cloroformo);

(3a) N,N'-4,10-dioxa-3,11-dioxotridecilen-1,13-
-bis-L(+)-tetrahidropapaverina, un aceite viscoso incol-
oro, $[\alpha]_D^{23} + 62,65^\circ$ (c, 0,961 en cloroformo);

- 1 (4a) N,N'-7-metil-4,10-dioxa-3,11-dioxotridecilen-
-1,13-bis-tetrahidropapaverina;
- (5a) N,N'-4,10-dioxa-3,11-dioxotridecilen-1,13-
-bis-1',2',3',4'-tetrahidro-6',7'-dimetoxi-1-(2''-(3'',4''-
5 -dimetoxifenil)etil isoquinolina, un aceite viscoso inco-
loro;
- (6a) N,N'-4,11-dioxa-3,12-dioxotetradecilen-
-1,14-bis-tetrahidropapaverina;
- (7a) N,N'-4,9-dioxa-3,10-dioxododecilen-1,12-
10 -bis-(+)-tetrahidropapaverina, un sólido incoloro, p.f.
44-46°C;
- (8a) N,N'-4,9-dioxa-3,10-dioxododecilen-1,12-
-bis-D(-)-tetrahidropapaverina, un sólido incoloro, p.f.
47-49°C, $[\alpha]_D^{20} - 70,6^{\circ}$ (c, 0,395 en cloroformo);
- 15 (9a) N,N'-4,9-dioxa-3,10-dioxododecilen-1,12-
-bis-L(+)-tetrahidropapaverina, un sólido incoloro, p.f.
48-50°C $[\alpha]_D^{20} + 71,2$ (c, 1,215 en cloroformo);
- (10a) N,N'-4,9-dioxa-3,9-dioxoundecilen-1,11-
-bis-tetrahidropapaverina, un sólido incoloro, p.f. 46-48°C;
- 20 (11a) N,N'-4,7-dioxa-3,8-dioxodecilen-1,10-bis-
- $[\alpha]$ 1',2',3',4'-tetrahidro-6',7'-dimetoxi-1-(3'',4'',5''-trime-
toxibencil)isoquinolefina γ , un sólido incoloro, p.f. 46-
-47°C;
- (12a) N,N'-4,7-dioxa-3,8-dioxodecilen-1,10-bis-
25 - $[\alpha]$ 1',2',3',4'-tetrahidro-6',7'-dimetoxi-1-(2''-bromo-4'',
5''-dimetoxibencil)isoquinolefina γ , un sólido incoloro, p.f.
65-67°C;
- (13a) N,N'-4,7-dioxa-3,8-dioxodecilen-1,10-bis-
30 - $[\alpha]$ 1',2',3',4'-tetrahidro-6',7'-dimetoxi-1-(3'',4''-metilen-
-dioxibencil)isoquinolefina γ , un sólido incoloro, p.f.

1 44-46°C;

(14a) N,N'-4,7-dioxa-3,8-dioxodecilen-1,10-bis-
- $\left[\begin{array}{l} 1',2',3',4' \end{array} \right]$ -tetrahidro-6',7'-dimetoxi-1-(3'',4''-dicloro-
bencil)isoquinolefna $\left[\begin{array}{l} \text{ } \end{array} \right]$, un sólido incoloro, p.f. 45-48°C; y

5 (15a) N,N'-4,7-dioxa-3,8-dioxodecilen-1,10-bis-
- $\left[\begin{array}{l} 1',2',3',4' \end{array} \right]$ -tetrahidro-6',7'-dimetoxi-1-(2'',5''-dimetoxi-
bencil)isoquinolefna $\left[\begin{array}{l} \text{ } \end{array} \right]$, un sólido incoloro, p.f. 44-46°C;
a partir de los cuales se prepararon las correspondientes
sales de fórmula (I), 2b a 15b:

10 (2b) dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-4,10-dioxa-
-3,11-dioxotridecilen-1,13-bis-D(-)-tetrahidropapaveri-
nio, p.f. 110-114°C, con reblandecimiento a 95-97°C,
 $\left[\alpha \right]_D^{24,5} - 41,67^\circ$ (c, 1,323 en cloroformo);

15 (3b) dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-4,10-dioxa-
-3,11-dioxo-tridecilen-1,13-bis-L(+)-tetrahidropapaveri-
nio, p.f. 110-114°C con reblandecimiento a 95-97°C,
 $\left[\alpha \right]_D^{24} + 40,26$ (c, 1,016 en cloroformo);

20 (4b) dimesilato de N,N-dimetil-N,N'-7-metil-
-4,10-dioxa-3,11-dioxotridecilen-1,13-bis-tetrahidropapa-
verinio, un polvo blanco, p.f. 100,5-109°C;

(5b) dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-4,10-dioxa-
-3,11-dioxotridecilen-1,13-bis- $\left\{ \begin{array}{l} 1',2',3',4' \end{array} \right\}$ -tetrahidro-
-6',7'-dimetoxi-1- $\left[\begin{array}{l} 2 \end{array} \right]$ -(3'',4''-dimetoxifenil)etil $\left[\begin{array}{l} \text{ } \end{array} \right]$ isoquino-
linio $\left. \right\}$, p.f. 98-105°C;

25 (6b) diyoduro de N,N'-dimetil-N,N'-4,11-dioxa-
-3,12-dioxotetradecilen-1,14-bis-tetrahidropapaverinio,
p.f. 132-138°C;

30 (6c) dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-dioxo-3,12-
-dioxotetradecilen-1,14-bis-tetrahidropapaverinio, un pol-
vo blanco, p.f. 109-118°C;

- 1 (7b) dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-4,9-dioxa-
-3,10-dioxo-dodecilen-1,12-bis-(±)-tetrahidropapaverinio,
p.f. 91-115°C;
- 5 (8b) dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-4,9-dioxa-
-3,10-dioxododecilen-1,12-bis-D-(-)-tetrahidropapaverinio,
p.f. 105-115°C, $[\alpha]_D^{18} - 51,18^\circ$ (c, 1,105 en cloroformo);
- (9b) dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-4,9-dioxa-
-3,10-dioxododecilen-1,12-bis-L-(+)-tetrahidropapaverinio,
p.f. 102-113°C, $[\alpha]_D^{18} + 50,28^\circ$ (c, 1,093 en cloroformo);
- 10 (10b) dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-4,8-dioxa-
-3,9-diosoundecilen-1,11-bis-tetrahidropapaverinio, un sólido blanco, p.f. 96-120°C;
- (11b) dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-4,7-dioxa-
-3,8-dioxodecilen-1,10-bis[1',2',3',4'-tetrahidro-6',7'-
15 -dimetoxi-1-(3'',4'',5''-trimetoxibencil)isoquinolinio], p.
f. 123-138°C;
- (12b) dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-4,7-dioxa-
-3,8-dioxodecilen-1,10-bis[1',2',3',4'-tetrahidro-6',7'-
-dimetoxi-1-(2-bromo-4'',5''-dimetoxibencil)isoquinolinio],
20 p.f. 128-140°C;
- (13b) dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-4,7-dioxa-
-3,8-dioxodecilen-1,10-bis[1',2',3',4'-tetrahidro-6',7'-
-dimetoxi-1-(3'',4''-metilendioxiobencil)isoquinolinio], p.f.
121-132°C;
- 25 (14b) dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-dimetil-
-N,N'-4,7-dioxa-3,8-dioxodecilen-1,10-bis[1',2',3',4'-te-
trahidro-6',7'-dimetoxi-1-(3'',4''-diclorobencil)isoquinoli-
nio], p.f. 111-120°C; y
- (15b) dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-4,7-dioxa-
30 -3,8-dioxodecilen-1,10-bis[1',2',3',4'-tetrahidro-6',7'-

1 -dimetoxi-1-(2",5"-dimetoxibencil)isoquinolinio γ , p.f.
86-95°C.

EJEMPLO 16

5 Se preparó N,N'-4,12-dioxa-3,13-dioxopentadecilen-
-1,15-bis-tetrahidropapaverina (Compuesto 16a), un aceite
viscoso, por el método descrito en el Ejemplo 1.

Este compuesto, secado escrupulosamente (0,5 g)
y disuelto en cloroformo (10 ml) se trató con yoduro de
metilo (10 ml) a la temperatura ambiente durante 22 horas.
10 La mezcla de reacción filtrada se añadió gota a gota sobre
éter seco, filtrado y agitado mecánicamente (aproximadamen-
te 450 ml). El precipitado blanco coposo se separó por fil-
tración, se lavó con éter seco y se secó a vacío sobre
P₂O₅ a 50°C para dar diyoduro de N,N'-dimetil-N,N'-4,12-
15 -dioxa-3,13-dioxo-pentadecilen-1,15-bis-tetrahidropapave-
rinio, p.f. 114-123°C (Compuesto 16b).

EJEMPLOS 17 a 23

Utilizando el método descrito en el Ejemplo 16
se prepararon los compuestos 17a a 23a:

20 (17a) N,N'-4,13-dioxa-3,14-dioxohexadecilen-1,16-
-bis-tetrahidropapaverina, un aceite viscoso.

(18a) N,N'-4,7-dioxa-3,8-dioxodecilen-1,10-bis-
-(±)-tetrahidropapaverina, un sólido incoloro, p.f. 47-49°C;

25 (19a) N,N'-4,7-dioxa-3,8-dioxodecilen-1,10-bis-
- γ 1',2',3',4'-tetrahidro-1'-(3",4"-dimetoxibencil)-6',7'-
-metilendioxi-isoquinolefina γ , un sólido incoloro, p.f.
49-50°C;

(20a) N,N'-4,10-dioxa-3,11-dioxotridecilen-1,13-
-bis γ 1',2',3',4'-tetrahidro-1'-(3",4"-dimetoxibencil)-6',
30 7'-metilenodioxi-isoquinolefina γ , un aceite viscoso incolo-

1 ro;

(21a) N,N'-4,7-dioxa-3,8-dioxodecilen-1,10-bis-
[1',2',3',4'-tetrahidro-6',7'-dimetoxi-1'-bencilisoquino-
leína], un aceite incoloro;

5 (22a) N,N'-4,7-dioxa-3,8-dioxodecilen-1,10-bis-
[1',2',3',4'-tetrahidro-6',7'-dimetoxi-1'-(4"-metoxiben-
cil)isoquinoleína], un aceite viscoso incoloro;

(23a) N,N'-4,7,10-trioxa-3,11-dioxotridecilen-
-1,13-bis-tetrahidropapaverina, un semi-sólido incoloro;

10 y las correspondientes sales de fórmula (I):

(17b) diyoduro de N,N'-dimetil-N,N'-4,13-dioxa-
-3,14-dioxohexadecilen-1,16-bis-tetrahidropapaverinio, p.
f. 119-123°C;

15 (18b) diyoduro de N,N'-dimetil-N,N'-4,7-dioxa-
-3,8-dioxodecilen-1,10-bis-(±)-tetrahidropapaverinio, p.
f. 120-130°C;

(18c) dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-4,7-dioxa-
3,8-dioxodecilen-1,10-bis-(±)-tetrahidropapaverinio, p.
f. 99-108°C (obtenido por el método del Ejemplo 1);

20 (19b) diyoduro de N,N'-dimetil-N,N'-4,7-dioxa-
-3,8-dioxodecilen-1,10-bis-[1',2',3',4'-tetrahidro-1'-
-(3",4"-dimetoxibencil)-6',7'-metilenodioxi-isoquinolinio],
p.f. 144-148°C;

25 (20b) diyoduro de N,N'-dimetil-N,N'-4,10-dioxa-
-3,11-dioxotridecilen-1,13-bis-[1',2',3',4'-tetrahidro-
-1'-(3",4"-dimetoxibencil)-6',7'-metilenodioxi-isoquinoli-
nio], p.f. 122-129°C;

30 (21b) diyoduro de N,N'-dimetil-N,N'-dioxo-3,8-
-dioxodecilen-1,10-bis(1',2',3',4'-tetrahidro-6',7'-dimeto-
xi-1'-bencilisoquinolinio), p.f. 141-145°C;

1 (22b) diyoduro de N,N'-dimetil-N,N'-4,7-dioxa-
-3,8-dioxodecilen-1,10-bis[1',2',3',4'-tetrahidro-6',7'-
-dimetoxi-1'-(4"-metoxibencil)isoquinolinio], p.f. 143-
-150°C; y

5 (23b) diyoduro de N,N'-dimetil-N,N'-4,7,10-trioxa-
-3,11-dioxotridecilen-1,13-bis-tetrahidropapaverinio, p.
f. 119-128°C.

EJEMPLO 24

10 La base (Compuesto 24a), N,N'-4,7-dioxa-3,8-dio-
xodecilen-1,10-bis-D-(-)-tetrahidropapaverina, un sólido
incoloro, p.f. 47-49°C, $[\alpha]_D^{21,5} - 58,2^\circ$ (c, 1,323 en
cloroformo) y el correspondiente dimesilato de N,N'-dime-
til-N,N'-4,7-dioxa-3,8-dioxodecilen-1,10-bis-D-(-)-tetrahi-
dropapaverinio, p.f. 105-113°C, $[\alpha]_D^{21,5} - 55,9^\circ$ (c, 0,948
15 en cloroformo, designado Compuesto 24b, se prepararon por
el método del Ejemplo 1.

Ulteriormente, la base (0,58 g) y yoduro de meti-
lo redestilado (5 ml) se calentaron a reflujo en benceno
seco (10 ml) durante 6 horas. El precipitado sólido se di-
solvió en metanol, y la solución se añadió gota a gota so-
bre éter seco filtrado y agitado mecánicamente (500 ml). El
20 sólido blanco coposo se separó por filtración, se lavó con
éter seco y se secó a vacío sobre P₂O₅ para dar diyoduro
de N,N'-dimetil-N,N'-4,7-dioxa-3,8-dioxodecilen-1,10-bis-
25 -D-(-)-tetrahidropapaverinio, p.f. 122-125°C, $[\alpha]_D^{20} - 48,9^\circ$
(c, 1,208 en cloroformo), designado Compuesto 24c.

EJEMPLO 25

Utilizando los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 24 se prepararon:

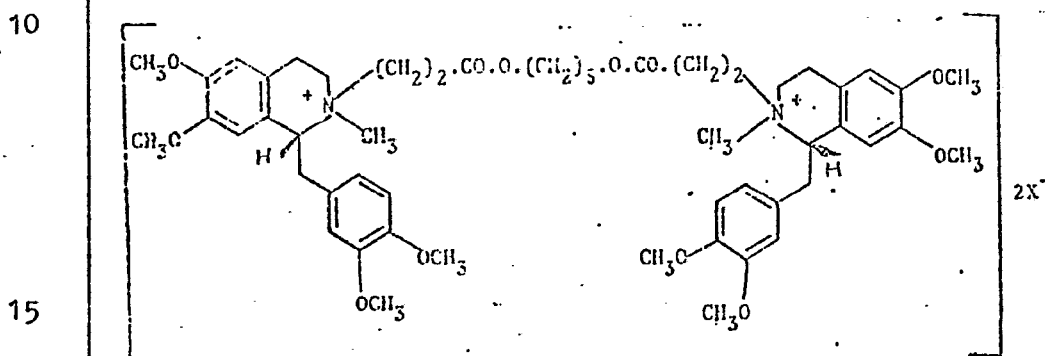
30 (25a) N,N'-4,7-dioxa-3,8-dioxodecilen-1,10-bis-I-

1 -(+)-tetrahidropapaverina, un sólido incoloro, p.f. 48-50°C,
 $[\alpha]_D^{21,5} + 58,9^\circ$ (c, 1,021 en cloroformo);

(25b) dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-4,7-dioxa-
 -3,8-dioxodecilen-1,10-bis-L-(+)-tetrahidropapaverinio, p.
 5 f. 105-115°C, $[\alpha]_D^{21,5} + 56,4^\circ$ (c, 1,140 en cloroformo); y

(25c) diyoduro de N,N'-dimetil-N,N'-4,7-dioxa-3,8-
 -dioxodecilen-1,10-bis-L(+)-tetrahidropapaverinio, p.f.
 122-126°C, $[\alpha]_D^{20} + 48,1^\circ$ (c, 1,105 en cloroformo).

EJEMPLO 26



Se añadió gota a gota D-(+)-tetrahidropapaverina
 (2,07 g) disuelta en benceno seco a diacrilato de 1,5-pen-
 tametileno (7,66 g) disuelto en benceno seco, y la mezcla
 20 se calentó a reflujo durante 4 horas. Se evaporó el disol-
 vente a vacío, y el residuo aceitoso se lavó tres veces con
 petróleo ligero (p.eb. 40-60°C). El residuo aceitoso se di-
 solvió en benceno y se añadió petróleo ligero para precipi-
 25 tar el aceite. La redisolución en benceno y la reprecipita-
 ción con petróleo ligero dos veces más dieron una masa acei-
 tosa parda de D-(-)-1-tetrahidropapaverin-2'-il-4,10-dioxa-
 -3,11-dioxotridec-12-eno, $[\alpha]_D^{25,5} - 41,17^\circ$ (c, 1,388 en
 cloroformo). Cromatografía de capa delgada con Polygram Sil
 G/UV₂₅₄ en etanol-acetato de etilo (1:1), mancha simple,
 30 R_f 0,56, ν_{\max} : 1740 cm⁻¹ (C=O de éster) y 1650 cm⁻¹

1 ($>C=CH_2$).

Se calentaron a reflujo D-(-)-1-tetrahidropapaverin-2'-il-4,10-dioxa-3,11-dioxo-tridec-12-eno (1,38 g) y L-(-)-tetrahidropapaverina (0,847 g) en benceno seco durante 48 horas, con agitación constante. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en cloroformo, y se trató la solución con una solución saturada de ácido oxálico en éter seco. El precipitado se recristalizó en etanol para dar dioxalato de meso-N,N'-4,10-dioxa-3,11-dioxotridecilen-1,13-bis-tetrahidropapaverina, un sólido incoloro, p.f. 103-107°C, $[\alpha]_D^{23} \pm 0^\circ$ (c, 1,183 en agua).

Por el método descrito en el Ejemplo 1 se obtuvo la base libre meso-N,N'-4,7-dioxa-3,11-dioxo-tridecilen-1,13-bis-tetrahidropapaverina, un aceite viscoso incoloro $[\alpha]_D^{22,5} \pm 0^\circ$ (c, 1,018 en cloroformo), y a partir de ésta el dimesilato de meso-N,N'-dimetil-N,N'-4,10-dioxa-3,11-dioxotridecilen-1,13-bis-tetrahidropapaverinio, p.f. 102-107°C, con reblandecimiento a 97-99°C, $[\alpha]_D^{20} \pm 0^\circ$ (c, 0,935 en cloroformo). La base y la sal se designan Compuestos (26a) y (26b), respectivamente.

EJEMPLO 27

Se prepararon los compuestos siguientes utilizando el método descrito en el Ejemplo 26:

(27a) meso-N,N'-4,7-dioxa-3,8-dioxodecilen-1,10-bis-tetrahidropapaverina, un sólido gomoso; y

(27b) dimesilato de meso-N,N'-dimetil-N,N'-4,7-dioxa-3,8-dioxodecilen-1,10-bis-tetrahidropapaverinio, p.f. 100-112°C, $[\alpha]_D^{21} \pm 0^\circ$ (c, 0,409 en cloroformo).

EJEMPLO 28

Una mezcla de γ -butirolactona (36 g) y propano-

1 -1,3-diol (15,2 g) a 0,5°C se saturó durante 2 horas con bromuro de hidrógeno gaseoso y se dejó luego a 0°C durante 24 horas. Se añadió la mezcla a agua (300 ml) y se extrajo con dibromuro de etileno (2 x 100 ml). Los extractos reunidos
5 se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dejar un aceite. El componente destilable principal (aproximadamente 50 g; p.eb. 106-140°C/0,05 mm Hg) era 4-bromobutanoato de 3-bromo-1-propilo. El residuo viscoso del matraz se extrajo con éter de petróleo (60-80°C; 3 x
10 150 ml) y los extractos combinados se evaporaron para dejar un aceite incoloro que, según se comprobó por datos de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear, era propano-1,3-bis-(4-bromobutanoato).

El propano-1,3-bis(4-bromobutanoato) (1,8 g) disuelto en tolueno seco calentado a reflujo (10 ml) se trató con tetrahidropapaverina (6,8 g) disuelta en tolueno (50 ml) gota a gota durante 0,5 horas. La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió y se filtró para separar el bromhidrato de tetrahidropapaverina. El filtrado se evaporó a vacío y el aceite residual se disolvió en cloroformo (10 ml). La adición de éter (aproximadamente 500 ml), seguido por solución etérea saturada de ácido oxálico (aproximadamente 500 ml) dió un precipitado blanco coposo que se separó por filtración, se lavó con éter y se
20 secó. La cristalización en etanol (dos veces) dió el dioxalato de N,N'-5,9-dioxa-4,10-dioxotridecilen-1,13-bis-tetrahidropapaverina en forma de un polvo blanco, p.f. 107-115°C.

Por métodos descritos en el Ejemplo 1 se obtuvieron la base correspondiente, N,N'-5,9-dioxa-4,10-dioxotridecilen-1,13-bis-tetrahidropapaverina, un aceite viscoso
30

1 incoloro, y el dimesilato de N,N'-dimetil-N,N'-5,9-dioxa-
4,10-dioxotridecilen-1,13-bis-tetrahidropapaverinio, un
sólido blanco, p.f. 95-102°C, que se designan Compuestos
(28a) y (28b) respectivamente.

5 EJEMPLO 29

Se trató bencenosulfonato de 1,2,3,4-tetrahidro-
-2-(2-metoxicarboniletíl)-2'-metilpapaverinio (0,8 g) con
una solución de pentametilenglicol (67,5 mg) y ácido ben-
cenosulfónico (30 mg) en cloruro de metileno (5 ml). Des-
10 pués de la evaporación de los disolventes, el residuo se
calentó en un baño de vapor a presión reducida (aproxima-
damente 150 mm Hg) durante 24 horas. Finalmente, el produc-
to gomoso se disolvió en acetona (25 ml) y se añadió lenta-
mente a éter bien agitado (250 ml). El producto era un pol-
15 vo blanco, algo delicuescente, y se encontró que tenía un
cromatograma de capa delgada consistente con la presencia
del Compuesto (1d).

EJEMPLO 30

Se preparó como sigue el 3-metilpentano-1,5-diol,
20 la sustancia utilizada en la síntesis del Compuesto 4a:

Se trató gota a gota hidruro de aluminio y litio
(20 g) disuelto en éter seco (150 ml) a 0,5°C con anhídrido
3-metilglutárico (25 g) en una mezcla seca de éter y tetra-
hidrofurano (1:1, 200 ml), con agitación, durante 0,5 ho-
25 ras. Se calentó a reflujo la mezcla durante 6 horas, se en-
frió a 0,5°C y se destruyó el complejo y el exceso de hidru-
ro por adición cuidadosa de agua (25 ml), solución de hidró-
xido de sodio (5N; 18,5 ml) y de nuevo agua (87,5 ml). Se
separaron por filtración las sales inorgánicas, se elimina-
30 ron los disolventes a vacío y se destiló el aceite para dar

1 3-metilpentano-1,5-diol (p.eb. 110-112,5°C/0,7 mm Hg).

Datos adicionales caracterizadores de los compuestos identificados anteriormente en esta memoria se proporcionan en las Tablas siguientes. Los compuestos identificados por un número exclusivamente representan la sal oxalato de la base correspondiente identificada por el número y la letra "a"; por ejemplo, el Compuesto (1) es el dioxalato de N,N'-4,10-dioxa-3,11-dioxo-tridecilen-1,13-bis-tetrahidropapaverina.

10 Tabla 1: Análisis elemental

Tabla 2: Espectros infrarrojos

Tabla 3: Espectros de resonancia magnética nuclear y valor Rf obtenido utilizando cromatografía de capa delgada (Polygram Sil G/UV₂₅₄ en etanol-acetato de etilo (1:1) con visualización por pulverización de yodoplatinato).

20

25

30

05097

TABLA 1 (Análisis)

Compuesto No	Fórmula Empírica	Calculado, %			Encontrado, %		
		C	H	N	C	H	N
1	$C_{55}H_{70}N_2O_2$	61,22	6,49	2,60	61,13	6,27	2,49
1b	$C_{53}H_{72}I_2N_2O_{12}$	53,80	6,09	2,37	53,87	6,18	2,12
1c	$C_{55}H_{78}N_2O_{18}S_2 \cdot 2H_2O$	57,8	7,10	2,43	57,03	6,80	2,56
1d	$C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2 \cdot H_2O$	61,9	6,7	2,2	62,35	6,73	2,20
1e	$C_{67}N_8N_2O_{18}S_2 \cdot 2H_2O$	61,7	6,95	2,14	61,76	7,04	2,06
1f	$C_{73}H_{86}N_2O_{18}S_2 \cdot 3H_2O$	62,75	6,6	2,0	63,29	6,21	1,77
1g	$C_{73}H_{86}N_2O_{18}S_2 \cdot 2H_2O$	63,55	6,55	2,03	63,31	6,44	1,95
2	$C_{55}H_{70}N_2O_{20} \cdot 2H_2O$	59,24	6,64	2,51	59,05	6,31	2,69
2b	$C_{55}H_{78}N_2O_{18} \cdot 2H_2O$	57,19	7,11	2,43	57,34	6,88	2,18
3	$C_{55}H_{70}N_2O_{20} \cdot 2H_2O$	59,24	6,64	2,51	59,08	6,35	2,32
3b	$C_{55}H_{78}N_2O_{18}S_2 \cdot 2H_2O$	57,19	7,11	2,43	57,44	6,90	2,40
4b	$C_{56}H_{80}N_2O_{18}S_2 \cdot 2H_2O$	58,43	7,13	2,43	58,03	7,37	2,17
5b	$C_{57}H_{82}N_2O_{18}S_2 \cdot 3H_2O$	57,00	7,33	2,33	57,12	7,10	2,12
6b	$C_{54}H_{74}I_2N_2O_{12} \cdot 2H_2O$	52,60	6,33	2,77	52,53	6,44	2,20
6c	$C_{56}H_{80}N_2O_{18}S_2 \cdot 1H_2O$	58,43	7,13	2,43	58,07	6,87	2,25

1
5
10
15
20
25
30
05097

TABLA 1 (cont.)

Compuesto Nº	Fórmula Empírica	Calculado, %			Encontrado, %		
		C	H	N	C	H	H
7b	$C_{54}H_{76}N_2O_{18}S_2 \cdot 4H_2O$	55,1	7,1	2,38	55,41	6,61	2,38
8	$C_{54}H_{68}N_2O_{20} \cdot H_2O$	59,88	6,47	2,59	60,28	6,35	2,45
8b	$C_{54}H_{76}N_2O_{18}S_2 \cdot 2H_2O$	56,84	7,02	2,46	56,68	6,79	2,34
9	$C_{54}H_{68}N_2O_{20} \cdot H_2O$	59,88	6,47	2,59	59,88	6,34	2,48
9b	$C_{54}H_{76}N_2O_{18}S_2 \cdot 2H_2O$	56,81	7,02	2,46	56,43	6,88	2,33
10b	$C_{53}H_{74}N_2O_{18}S_2 \cdot H_2O$	57,40	6,86	2,53	57,41	6,68	2,54
11b	$C_{54}H_{76}N_2O_{20}S_2 \cdot 1,5H_2O$	55,72	6,80	2,40	55,80	7,03	2,32
12b	$C_{52}H_{70}BrN_2O_{18}S_2 \cdot 2H_2O$	49,13	5,83	2,20	49,04	5,76	2,15
13b	$C_{50}H_{64}N_2O_{18}S_2 \cdot 1,5H_2O$	56,02	6,26	2,6	56,05	6,58	2,59
14b	$C_{48}H_{60}Cl_2N_2O_{14}S_2 \cdot 0,5H_2O$	52,22	5,53	2,54	52,33	5,57	2,61
15b	$C_{52}H_{72}N_2O_{18}S_2 \cdot 2,5H_2O$	55,66	6,86	2,50	55,74	7,23	2,40
16b	$C_{55}H_{76}I_2N_2O_{12}$	54,54	6,28	2,29	55,07	6,46	2,29
17b	$C_{56}H_{78}I_2N_2O_{12}$	54,90	6,37	2,29	55,39	6,49	2,25
18	$C_{52}H_{64}N_2O_{20} \cdot 2H_2O$	58,21	6,34	2,61	58,29	5,98	2,58
18b	$C_{50}H_{66}I_2N_2O_{12}$	52,63	5,98	2,45	52,41	6,04	2,6

TABLA I (cont.)

Compuesto Nº	Fórmula Empírica	Calculado, %			Encontrado, %		
		C	H	N	C	H	N
18c	$C_{52}H_{72}N_2O_{18}S_2 \cdot 3H_2O$	55,22	6,90	2,48	55,00	6,59	2,26
19b	$C_{48}H_{58}I_3N_2O_{12}$	51,99	5,27	2,53	51,72	5,25	2,25
20b	$C_{51}H_{64}I_2N_2O_{12}$	53,22	5,57	2,43	53,54	5,49	2,20
21b	$C_{46}H_{58}I_2N_2O_8 \cdot H_2O$	53,18	5,78	2,70	53,62	5,74	2,48
22b	$C_{48}H_{62}I_2N_2O_{10} \cdot H_2O$	52,46	5,83	2,55	52,38	5,73	2,37
23b	$C_{52}H_{70}I_2N_2O_{13}$	52,70	5,91	2,38	52,99	6,1	2,36
24	$C_{52}H_{64}N_2O_2 \cdot H_2O$	59,2	6,26	2,66	58,9	6,27	2,86
24b	$C_{52}H_{72}N_2O_{18}S_2 \cdot 3H_2O$	55,22	6,9	2,48	54,8	6,55	2,36
24c	$C_{50}H_{66}N_2I_2$	52,63	5,79	2,45	52,37	6,12	2,32
25	$C_{52}H_{64}N_2O_2 \cdot H_2O$	59,2	6,26	2,66	58,9	6,27	2,86
25b	$C_{52}H_{72}N_2O_{18}S_2 \cdot 3H_2O$	55,22	6,9	2,48	55,56	6,58	2,32
25c	$C_{50}H_{66}I_2N_2O_{12}$	52,6	5,79	2,45	52,46	6,04	2,28
26	$C_{55}H_{70}N_2O_2 \cdot H_2O$	60,22	6,57	2,55	60,54	6,52	2,54
26b	$C_{55}H_{78}N_2O_8S_2 \cdot 2H_2O$	57,19	7,11	2,43	57,06	7,54	2,47
27	$C_{52}H_{64}N_2O_{20} \cdot H_2O$	59,20	6,26	2,66	59,67	6,01	2,84
27b	$C_{52}H_{72}N_2O_{18}S_2 \cdot 3H_2O$	55,22	6,9	2,47	55,43	6,72	2,37
28b	$C_{55}H_{78}N_2O_{18}S_2 \cdot 3H_2O$	56,33	7,16		56,08	7,18	

1
5
10
15
20
25
30
05097

TABLA 2 (Espectros infrarrojos)

<u>Compuesto</u> <u>Nº</u>	<u>Máximos de infrarrojo, cm⁻¹</u>
1	2950, 2840, 2610-2300, 1745, 1690, 1610, 1595, 1510
1a	3010, 2940, 2860, 1740, 1610, 1595, 1510
1b	2980, 2940, 2830, 1740, 1620, 1600, 1510
4	2950, 2850, 2630-2340, 1745, 1705, 1605, 1590, 1515
4a	2900, 2810, 1740, 1610, 1590, 1505
4b	2930, 2850, 1745, 1620, 1600, 1515
5	2940, 2850, 2630-2330, 1745, 1700, 1610, 1595, 1510
5a	2930, 2820, 1735, 1605, 1595
5b	2900, 2820, 1745, 1610, 1600, 1515
6	2940, 2860, 2630-2300, 1750, 1700, 1610, 1590, 1510
6a	3000, 2950, 2850, 1740, 1610, 1600, 1510
6b	2980, 2940, 2830, 1745, 1610, 1600, 1510
7	2940, 2850, 2640-2330, 1745, 1680, 1610, 1600, 1510
7a	3000, 2940, 2870, 1745, 1610, 1600, 1510
10	3000, 2870, 2650-2400, 1755, 1690, 1620, 1600, 1515

1

5

10

15

20

25

30

05097

TABLA 2 (cont.)

Compuesto Nº	Máximos de infrarrojo, cm^{-1}
10a	3000, 2940, 2860, 1745, 1610, 1600, 1510
10b	3000, 2950, 2830, 1740, 1620, 1600, 1510
11	2940, 2850, 2630-2310, 1745, 1705, 1605, 1595, 1510
11a	2940, 2840, 1745, 1605, 1600, 1510
11b	2940, 2850, 1745, 1610, 1510
12	2940, 2850, 2620-2330, 1750, 1705, 1610, 1595, 1515
12a	2940, 2850, 1750, 1610, 1505
12b	3000, 2940, 2850, 1745, 1610, 1510
13	2940, 2840, 2640-2340, 1745, 1705, 1610, 1595, 1505
13a	2900, 2820, 1745, 1610, 1510, 1500
13b	3000, 2940, 2850, 1745, 1610, 1510, 1500
14	2950, 2840, 2630-2300, 1745, 1705, 1610, 1595, 1510
14a	2910, 2800, 1745, 1610, 1510
14b	2990, 2940, 2850, 1745, 1610, 1510
15	2950, 2840, 2600-2280, 1745, 1705, 1505, 1595, 1510
15a	2990, 2940, 2800, 1745, 1610, 1595, 1505, 1500

1
5
10
15
20
25
30
05097

TABLA 2 (cont.)

<u>Compuesto Nº</u>	<u>Máximos de infrarrojo, cm⁻¹</u>
15b	3000, 2940, 2850, 1745, 1610, 1510, 1505
16	2940, 2860, 2650-2340, 1750, 1710, 1615, 1590, 1515
16a	2980, 2900, 1745, 1615, 1600, 1510
16b	2970, 2880, 1750, 1615, 1600, 1515
17	2940, 2850, 2640-2310, 1750, 1715, 1615, 1595, 1515
17a	2980, 2900, 1745, 1610, 1600, 1510
17b	2950, 2870, 1745, 1610, 1510
18	2970, 2900, 2800, 2650-2330, 1745, 1705, 1610, 1590, 1500
18a	2920, 2900, 2800, 1740, 1610, 1590, 1505
18b	3000, 2900, 2810, 1740, 1610, 1505
18c	3010, 2900, 2800, 1610, 1595, 1505
19	3460, 3000, 2960, 2850, 2630-2330, 1760, 1715, 1600, 1590, 1490
19b	2990, 2940, 2860, 1755, 1600, 1510, 1490
20	3430, 2930, 2850, 2640-2350, 1750, 1710, 1600, 1590, 1490
20a	3010, 2940, 2850, 1750, 1610, 1600, 1515, 1490

1
5
10
15
20
25
30
05097

TABLA 2 (cont.)

<u>Compuesto</u> <u>Nº</u>	<u>Máximos de infrarrojos, cm⁻¹</u>
20b	3000, 2950, 2870, 1750, 1600, 1510, 1490
21	2940, 2850, 2650-2300, 1740, 1705, 1610, 1590
21a	2950, 2850, 1755, 1610, 1515
21b	3000, 2950, 2850, 1745, 1610, 1510
22	2940, 2850, 2640-2320, 1745, 1705, 1605, 1595, 1510
22a	3010, 2940, 2850, 1750, 1610, 1595, 1510
22b	3000, 2940, 2850, 1745, 1610, 1505
23	3450, 3000, 2950, 2860, 2650-2350, 1760, 1720, 1650, 1595, 1520
23a	2960, 2860, 1755, 1615, 1600, 1515
28	2940, 2880, 2650-2330, 1745, 1700, 1610, 1590, 1510
28a	3000, 2880, 1740, 1615, 1600, 1520
28b	2940, 2810, 1745, 1610, 1600, 1515

TABLA 3

Compuesto Nº	Rf
1a	0,6
4a	0,6
5a	0,6

Espectros r.m.n. (partes por millón)

$\delta(\text{CHCl}_3)$: 1,34-1,83 (6H, m, $-(\text{CH}_2)_3$), 2,26-3,44 (20H, m, 4 x ArCH_2 -, 4 x $\text{CH}_2\cdot\text{N}$, 2 x $\text{CH}_2\cdot\text{COO}$), 3,62 (6H, s, 2 x C_7ArOCH_3), 3,87 (18H, s, 6 x ArOCH_3), 3,58-3,93 (2H, dd, 2 x $\text{ArCH}_2\cdot\text{N}$), 3,97-4,16 (4H, m, 2 x COOCH_2), 6,16 (2H, s, $\text{C}_8\text{Ar-H}$), 6,60-6,85 (8H, m, Ar-H).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,90 (3H, d, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 1,32-1,91 (5H, m, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$), 2,23-3,39 (20H, m, 4 x ArCH_2 , 4 x N-CH_2 , 2 x CH_2COO), 3,56 (6H, s, 2 x C_7ArOCH_3), 4,05 (4H, t, 2 x CH_2COO), ca 4,31 (2H, dd, 2 x $\text{CH}_2\text{-N}$), 6,07 (2H, s, 2 x $\text{C}_8\text{Ar-H}$), 6,54-6,77 (8H, m, Ar-H).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,10-3,61 (30H, m, $(\text{CH}_2)_3$, 2 x CH-CH_2 , 4 x Ar-CH_2 , 4 x N-CH_2 , 2 x CH_2COO), 3,88 (6H, s, 2 x ArO-CH_3), 3,90 (12H, s, 4 x ArO-CH_3), 3,92 (6H, s, 2 x ArO-CH_3), 3,53-4,21 (6H, m, 2 x $\text{CH}_2\text{-N}$, 2 x CO-O-CH_2), 6,56 (2H, s, Ar-H), 6,63 (2H, s, Ar-H), 6,85 (6H, s, Ar-H).

TABLA 3 (cont.)

Compuesto Nº	Rf	Espectros r.m.n. (partes por millón)
6a	0,6	δ (CHCl ₃): 1,23-,178 (8H, m, -(CH ₂) ₄ ⁻ , 2,31-3,36 (20H, m, 4 x ArCH ₂ ⁻ , 4 x -CH ₂ N, 2 x CH ₂ COO), 3,66 (6H, s, 2 x C ₇ ArOCH ₃), 3,82 (6H, s, 2 x ArOCH ₃), 3,86 (12H, s, 4 x ArOCH ₃), 3,61-3,95 (2H, dd, 2 x ArCH ₂ N), 3,98-4,14 (4H, m, 2 x COOCH ₂), 6,14 (2H, s, C ₈ Ar-H), 6,61-6,84 (8H, m, Ar-H).
7a	0,6	δ (CDCl ₃): 1,50-1,83 (4H, m, -(CH ₂) ₂ ⁻), 2,25-3,45 (20H, m, 4 x ArCH ₂ ⁻ , 4 x CH ₂ N, 2 x CH ₂ COO), 3,65 (6H, s, 2 x C ₇ ArOCH ₃), 3,88 (18H, s, 6 x ArOCH ₃), 3,58-3,91 (2H, dd, ArCHN), 3,96-4,24 (4H, m, 2 x COOCH ₂ ⁻) 6,17 (2H, s, C ₈ Ar-H), 6,59-6,87 (8H, m, Ar-H).
10a	0,6	δ (CDCl ₃): 1,90 (2H, t, -CH ₂), 2,31-3,46 (20H, m, 4 x Ar-CH ₂ ⁻ , 4 x CH ₂ N-, 2 x CH ₂ COO), 3,65 (6H, s, 2 x C ₇ ArOCH ₃), 3,89 (18H, s, 6 x ArOCH ₃), 3,61-3,94 (2H, dd, ArCH ₂ N), 4,14 (2H, t, 2 x COOCH ₂ ⁻), 6,16 (2H, s, 2 x C ₈ Ar-H), 6,59-6,88 (8H, m, Ar-H).
11a	0,6	(CDCl ₃): 2,30-3,50 (20H, m, 4 x ArCH ₂ , 4 x CH ₂ N, 2 x CH ₂ COO), 3,54 (6H, s, 2 x C ₇ ArOCH ₃), 3,85 (24H, s, 8 x ArOCH ₃), 3,63-3,90 (2H, dd,

TABLA 3 (cont.)

Compuesto Nº	Rf	Espectros r.m.n. (partes por millón)
12a		ArCH ₂ .N), 4,25 (4H, s, 2 x COOCH ₂), 6,14 (2H, s, 2 x C ₈ ArH), 6,38 (4H, s, Ar-H), 6,62 (2H, s, Ar-H).
12a	0,6	δ (CDCl ₃): 2,25-3,49 (20H, m, 4 x ArCH ₂ ; 4 x CH ₂ .N, 2 x CH ₂ COO), 3,68 (6H, s, 2C ₇ ArOCH ₃), 3,78 (6H, s, 2 x ArOCH ₃), 3,87 (12H, s, 4 x ArOCH ₃), 3,58-3,90 (2H, dd, 2 x ArCH.N), 4,17 (4H, s, 2 x COOCH ₂), 6,31 (2H, s, C ₈ Ar-H), 6,56-6,60 (4H, 2s, Ar-H), 7,08 (2H, s, Ar-H).
13a	0,6	δ (CDCl ₃): 2,25-3,45 (20H, m, 4 x ArCH ₂), 4 x CH ₂ .N, 2 x CH ₂ COO), 3,70 (6H, s, 2 x C ₇ ArOCH ₃), 3,85 (6H, s, 2 x C ₆ ArOCH ₃), 3,60-3,91 (2H, dd, 2 x ArCH.N), 4,25 (4H, s, 2 x COOCH ₂), 5,94 (4H, s; 2 x OCH ₂ O), 6,23 (2H, s, C ₈ Ar-H), 6,60-6,71 (8H, m, Ar-H).
14a	0,6	δ (CDCl ₃): 2,22-3,38 (20H, m, 4 x ArCH ₂), 4 x CH ₂ .N, 2 x CH ₂ COO), 3,75 (6H, s, 2 x C ₇ ArOCH ₃), 3,87 (6H, s, 2 x C ₆ ArOCH ₃), 3,63-3,90 (2H, dd, 2 x ArCH.N), 4,22 (4H, s, 2 x COOCH ₂), 6,30 (2H, s, C ₈ Ar-H), 6,60 (2H, s, C ₅ Ar-H), 6,89-7,42 (6H, m, Ar-H).

TABLA 3 (cont.)

Compuesto Nº	Rf	Espectros r.m.n. (partes por millón)
15a	0,6	$\zeta(\text{CHCl}_3)$: 2,28-3,43 (20H, m, 4 x ArCH_2 , 4 x CH_2N , 2 x CH_2COO), 3,62 (6H, s, 2 x C_7ArOCH_3), 3,71 (6H, s, 2 x ArOCH_3), 3,81 (6H, s, 2 x ArOCH_3), 3,86 (6H, s, 2 x ArOCH_3), 3,59-3,88 (2H, dd, 2 x ArCH_2N), 4,22 (4H, s, 2 x COOCH_2), 6,16 (2H, s, 2 x $\text{C}_8\text{Ar-H}$), 6,53-6,88 (8H, m, Ar-H).
16a	0,6	$\zeta(\text{CDCl}_3)$: 1,20-1,85 (10H, m, $-(\text{CH}_2)_5^-$), 2,35-3,38 (20H, m, 4 x ArCH_2 , 4 x CH_2N , 2 x CH_2COO), 3,67 (6H, s, 2 x C_7ArOCH_3), 3,85 (6H, s, ArOCH_3), 3,88 (6H, s, ArOCH_3), 3,91 (6H, s, ArOCH_3), 3,59-3,96 (2H, dd, ArCH_2N), 4,0-4,19 (4H, m, 2 x COOCH_2), 6,16 (2H, s, 2 x $\text{C}_8\text{Ar-H}$), 6,60-6,86 (8H, m, Ar-H).
17a	0,6	$\zeta(\text{CDCl}_3)$: 1,10-1,80, (12H, m, $-(\text{CH}_2)_6^-$), 2,31-3,33 (20H, m, 4 x ArCH_2 , 4 x CH_2N , 2 x CH_2COO), 3,64 (6H, s, 2 x C_7ArOCH_3), 3,83 (6H, s, 2 x ArOCH_3), 3,85 (6H, s, 2 x ArOCH_3), 3,88 (6H, s, 2 x ArOCH_3), 3,60-3,94 (2H, dd, 2 x ArCH_2N), 3,96-4,18 (4H, m, 2 x COOCH_2), 6,14 (2H, s, $\text{C}_8\text{Ar-H}$), 6,56-6,84 (8H, m, Ar-H).

30 05097 25 20 15 10 5 1

TABLA 3 (cont.)

Espectros r.m.n (partes por millón)

Compuesto Rf

Nº

18a 0,54 $\delta(\text{CHCl}_3)$: 2,30-3,50 (20H, m, 4 x ArCH_2^- , 4 x CH_2N , 2 x CH_2COO), 3,64 (6H, s, 2 x C_7ArOCH_3), 3,85 (18H, s, 6 x ArOCH_3), 3,70-4,11 (2H, dd, 2 x ArCH_2N), 4,22 (4H, s, 2 x COOCH_2), 6,13 (2H, s, 2 x $\text{C}_8\text{Ar-H}$), 6,54-6,80 (8H, m, Ar-H).

19a 0,6 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,18-3,28 (20H, m, 4 x ArCH_2^- , 4 x CH_2N , 2 x CH_2COO), 3,83 (6H, s, ArOCH_3), 3,86 (6H, s, ArOCH_3), 3,65-3,91 (2H, dd, 2 x ArCH_2N), 4,17 (4H, s, 2 x $-\text{COOCH}_2$), 5,87 (4H, s, 2 x OCH_2O), 6,34 (2H, s, 2 x $\text{C}_8\text{Ar-H}$), 6,53-6,84 (8H, m, Ar-H).

20a 0,6 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,27-1,78 (6H, m, $-\text{CH}_2-$), 2,29-3,25 (20H, m, 4 x ArCH_2^- , 4 x CH_2N , 2 x CH_2COO), 3,87 (6H, s, ArOCH_3), 3,90 (6H, s, ArOCH_3), 3,68-3,88 (2H, dd, 2 x ArCH_2N), 3,90-4,20 (4H, m, 2 x COOCH_2), 5,91 (4H, s, OCH_2O), 6,38 (2H, s, 2 x $\text{C}_8\text{Ar-H}$), 6,60-6,82 (8H, m, Ar-H).

30 05097 25 20 15 10 5 1

TABLA 3 (cont.)

Compuesto Nº	Rf	Espectros r.m.n. (partes por millón)
21a	0,6	δ (CDCl ₃): 2,37-3,40 (2OH, m, 4 x ArCH ₂ , 4 x CH ₂ .N, 2 x CH ₂ COO), 3,57 (6H, s, 2 x C ₇ ArOCH ₃), 3,82 (6H, s, 2 x C ₆ ArOCH ₃), 3,82 (6H, s, 2 x C ₆ ArOCH ₃), 3,47-3,79 (2H, dd, 2 x ArCH.N), 4,10 (4H, s, 2 x COOCH ₂), 6,07 (2H, s, C ₈ Ar-H), 6,57 (2H, s, C ₅ Ar-H), 7,12-7,32 (1OH, m, Ar-H).
22a	0,6	δ (CDCl ₃): 2,29-3,45 (2OH, m, 4 x ArCH ₂ , 4 x CH ₂ .N, 2 x CH ₂ COO) 3,62 (6H, s, 2 x C ₇ ArOCH ₃), 3,78 (6H, s, 2 x ArOCH ₃), 3,86 (6H, s, 2 x ArOCH ₃), 3,54-3,86 (2H, dd, ArCH.N), 4,23 (4H, s, 2 x COOCH ₂), 6,11 (2H, s, 2 x C ₈ Ar-H), 6,60 (2H, s, 2 x C ₅ Ar-H), 6,75-7,15 (8H, m, Ar-H).
23a	0,6	δ (CDCl ₃): 2,39-3,30 (2OH, m, 4 x ArCH ₂ , 4 x CH ₂ .N, 2 x CH ₂ COO), 3,59- 3,85 (4H, m, 2 x -CH ₂ O), 3,67 (6H, s, C ₇ ArOCH ₃), 3,86 (6H, s, 2 x ArOCH ₃), 3,88 (6H, s, 2 x ArOCH ₃), 3,91 (6H, s, 2 x ArOCH ₃), 3,70-3,98 (2H, dd, ArCH.N), 4,15-4,41 (4H, m, 2 x CH ₂ COO), 6,19 (2H, s, C ₈ Ar-H), 6,61-6,85 (8H, m, Ar-H).

1

5

10

15

20

25

30

05097

TABLA 3 (cont.)

Compuesto Nº	Rf	Espectros r.m.n. (partes por millón)
25a	0,65	Σ (CDCl ₃): 1,60-3,22 (26H, m, 4 x ArCH ₂ , 4 x N-CH ₂ , 3 x CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ , 2 x CH ₂ -CO-O), 3,65 (6H, s, 2 x C ₇ Ar-O-CH ₃), 3,86 (18H, s, 6 x Ar-O-CH ₃), 3,77-4,26 (6H, m, 2 x CO-O-CH ₂ , 2 x Ar-CH-N), 6,14 (2H, s, 2 x C ₈ Ar-H), 6,56-6,80 (8H, m, Ar-H).

1

REIVINDICACIONES

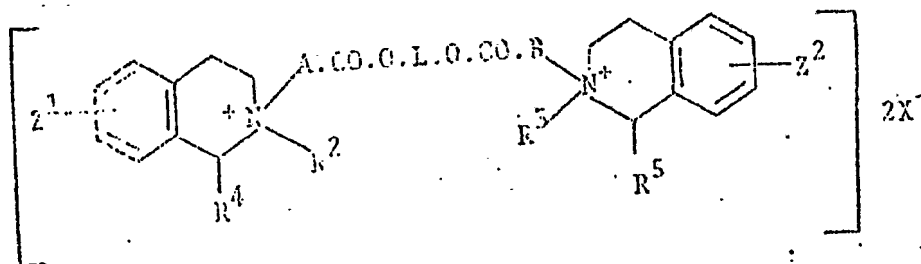
5

10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un método para preparar compuestos heterocíclicos de la fórmula (I)

15



20

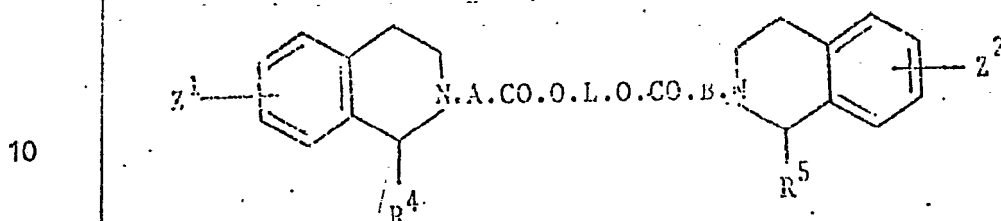
donde Z¹ y Z² son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un sustituyente metilendioxi, o hasta tres sustituyentes metoxi; R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno de ellos es alcoholilo que tiene 1-3 átomos de carbono, prop-2-enil ó prop-2-inil; R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un grupo bencilo o fenetilo en el que el anillo de fenilo está sustituido opcionalmente por uno o más de entre halógeno, alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono y metilendioxi; A y B son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un radical alcoholeno que contiene

25

30

1, 2 ó 3 átomos de carbono; L es una cadena de alcoholeno

1 que tiene de 2 a 12 átomos de carbono o es un grupo
 -L¹.O.L²- en el que cada uno de L¹ y L² es alcoholeno que
 tiene al menos dos átomos de carbono y considerados juntos
 L¹ y L² tienen hasta once átomos de carbono; y X⁻ es un
 5 anión; caracterizado por el hecho de que se cuaterniza una
 base dterciaria de fórmula (III)



15 donde A, B, L, R⁴, R⁵, Z¹ y Z² tienen el mismo significado
 que en la fórmula I, o una base monoterciaria correspondien-
 te en la que uno de los grupos isoquinoleína está sustitui-
 do en la posición 2 por un grupo R² ó R³, con un agente
 cuaternizante adecuado para introducir uno o ambos de R² y
 R³ según sea apropiado y opcionalmente se convierte el pro-
 ducto de cualquiera de las reacciones arriba indicadas en
 20 cualquier sal deseada de fórmula (I).

25 2^a.- Un método de acuerdo con la reivindicación
 1^a, caracterizado por el hecho de que cada uno de A y B
 es -CH₂.CH₂-, cada uno de R² y R³ es metilo, cada uno de
 R⁴ y R⁵ es 3,4-dimetoxibencilo, cada uno de Z¹ y Z² es
 6,7-dimetoxi y L es alcoholeno de cadena recta que tiene
 2 a 8 átomos de carbono, 3-metilpentileno ó 3-oxapentileno.

30 3^a.- Un método de acuerdo con la reivindicación
 1^a, caracterizado por el hecho de que cada uno de A y B es
 -CH₂.CH₂-, cada uno de R² y R³ es metilo, cada uno de Z¹
 y Z² es 6,7-dimetoxi y R⁴ y R⁵ son ambos bencilo, 4-metoxi-

1 bencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxi-6-bromobencilo,
2,5-dimetoxibencilo, 3,4,5-trimetoxibencilo, 3,4-dicloro-
bencilo ó 3,4-metilendioxibencilo.

5 4ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación
1ª, caracterizado por el hecho de que cada uno de R^2 y R^3
es metilo, y o bien cada uno de A y B es $-\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2-$, cada
uno de R^4 y R^5 es 3,4-dimetoxibencilo, cada uno de Z^1 y Z^2
es 6,7-dimetoxi y L es alcoholeno de cadena recta que tiene
2 a 5 átomos de carbono; o cada uno de A y B es $-\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2-$,
10 cada uno de R^4 y R^5 es 3,4-dimetoxifenetilo, cada uno de Z^1
y Z^2 es 6,7-dimetoxi y L es pentileno de cadena recta; o
cada uno de A, B y L es $-\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2-$, cada uno de R^4 y R^5
es 3,4-dimetoxibencilo y cada uno de Z^1 y Z^2 es 6,7-dimeto-
xi.

15 5ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación
2ª, caracterizado por el hecho de que L es pentileno de ca-
dena recta.

6ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de
20 que X^- es un anión farmacéuticamente aceptable.

7ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de
que X^- es el anión de un ácido orgánico.

25 8ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de
que X^- se selecciona de entre metanosulfonato, bencenosul-
fonato, nitrobencenosulfonato, toluensulfonato y naftalen-
sulfonato.

30 9ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de

1 que X^- se selecciona de entre bencenosulfonato, p-toluen-
sulfonato, naftalen-1-sulfonato y naftalen-2-sulfonato.

5 10^a.— Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de
que X^- es bencenosulfonato.

11^a.— Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1^a a 6^a, caracterizado por el hecho de
que X^- es cloruro, bromuro o yoduro.

10 12^a.— Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1^a a 6^a, caracterizado por el hecho de que
 X^- es tal que proporcionará un compuesto de fórmula (I)
que tiene una solubilidad en agua a la temperatura ambiente
de al menos 20 mg/ml.

15 13^a.— Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1^a y 2^a a 12^a, caracterizado por el hecho
de que el agente cuaternizante es un derivado éster reac-
tivo de un alcohol R^6OH en el que R^6 tiene el valor de R^2
ó R^3 , según sea apropiado.

20 14^a.— Un método de acuerdo con la reivindicación
13^a, caracterizado por el hecho de que el derivado de és-
ter reactivo se deriva del ácido clorhídrico, bromhídrico o
yodhídrico.

25 15^a.— Un método de acuerdo con la reivindicación
13^a, caracterizado por el hecho de que el derivado éster
reactivo se deriva del ácido metanosulfónico, bencenosul-
fónico, toluensulfónico, nitrobencenosulfónico o naftalen-
sulfónico.

30 16^a.— Un método de acuerdo con la reivindicación
15^a, caracterizado por el hecho de que el derivado éster
reactivo se deriva del ácido p-toluensulfónico, bencenosul-

1 fónico, naftalen-1-sulfónico o naftalen-2-sulfónico.

5 17ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 2ª a 16ª, caracterizado por el hecho de que el agente cuaternizante se utiliza en un exceso molar.

18ª.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 2ª a 17ª, caracterizado por el hecho de que la reacción se realiza en presencia de un disolvente.

10 19ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 18ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza un disolvente seleccionado de entre un alcohol, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo clorado y una cetona alifática.

15 20ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 19ª, en el que el disolvente se selecciona de entre metanol, tolueno, cloroformo, acetona, metil-etil-cetona, dioxano, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo y dimetilformamida.

20 21ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 2ª a 20ª, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente.

25 22ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 2ª a 20ª, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo con calentamiento hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

23ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 2ª a 22ª, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo en ausencia de luz.

30 24ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las

1 reivindicaciones 1ª y 2ª a 23ª, caracterizado por el hecho
de que la reacción se lleva a cabo a presión.

5 25ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1ª y 2ª a 12ª, caracterizado por el hecho
de que Q es carboxilo o una sal de carboxilato, un éster
de carboxilato, un anhídrido de ácido o un haluro de áci-
do correspondiente.

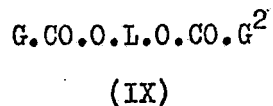
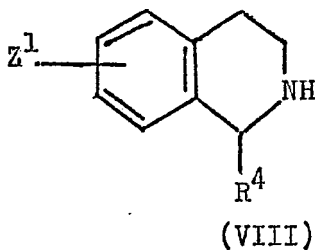
10 26ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación
25ª, caracterizado por el hecho de que Q es carboxilo o un
correspondiente anhídrido, éster de carboxilato de alcohol, o
cloruro de ácido o sal de carboxilato seleccionada de entre
(las sales de) plata, amonio y un metal alcalino.

15 27ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación
25ª ó 26ª, caracterizado por el hecho de que Q¹ o cada uno
de Q¹ y Q² se selecciona de entre hidroxilo y halo.

28ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 25ª a 27ª, caracterizado por el hecho de
que la reacción se lleva a cabo en presencia de un cataliza-
dor.

20 29ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª,
caracterizado porque se emplea un compuesto de acuerdo con
la fórmula general (III) que se ha obtenido haciendo reac-
cionar un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de
fórmula (IX)

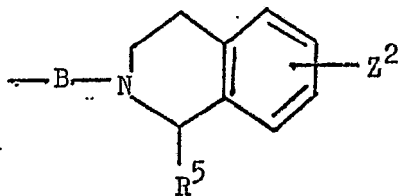
25



30

05097

1 donde Z^1 , R^4 y L tienen el mismo significado que en la reivindicación 1ª, G y G^2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona de entre un derivado reactivo del grupo $-J.OH$ y $-C(J^1)=CH$ y J^2 donde J, J^1 y J^2 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1ª y G^2 se selecciona también de entre un grupo



donde B, R^5 y Z^2 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1ª.

15 30a.- Un método para preparar compuestos heterocíclicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de CUARENTA Y OCHO hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 29. SEI. 1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poderes

25

30

05097

VAL