

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11

NUMERO

472.229

A1

21

FECHA DE PRESENTACION

31-7-1978

22

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
820.794	1-8-1977	EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	31 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COYD,AGNK	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN METODO PARA PREPARAR DERIVADOS DE SALES DE BENCIL-TETRAHIDRO ISOQUINOLINIO"		
71 SOLICITANTE (ES)		
THE MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL (Docket No. 32284)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Fruit Street, Boston, Massachusetts 02114, EE.UU.		
72 INVENTOR (ES)		
John J. Savarese, Richard J. Kitz y Sara Ginsburg		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-69.633)		

jga

POOR QUALITY

En anestesia, se emplean agentes de bloqueo neuromuscular para proporcionar una relajación muscular del esqueleto durante la cirugía y durante la entubación de la traquea.

5

En general se emplean dos tipos de agentes de bloqueo neuromuscular, no despolarizantes y despolarizantes.

10

Los agentes no despolarizantes incluyen d-tubocurarina, pancuronio-galamina, dialiltioxiforina y toxiferina.

15

Los agentes despolarizantes incluyen succinilcolina y decametonio. Todos los agentes no despolarizantes convencionales cuando se emplean para producir relajación muscular del esqueleto en cirugía tienen una acción de larga duración, por ejemplo 60 a 180 minutos en el hombre.

20

Por otro lado los agentes despolarizantes han proporcionado relajación muscular en dosificaciones normalmente empleadas para cirugía, que es menor que la duración de acción de los agentes no despolarizantes.

25

Por ejemplo, la succinilcolina proporciona una acción de corta duración de aproximadamente 5 a 15 minutos, mientras que el decametonio proporciona aproximadamente 20 a 40 minutos de duración de la relajación muscular.

30

Según el saber y entender de los autores del invento, no hay agentes no despolarizantes disponibles corrientemente para empleo clínico confirmado que tengan una acción de corta duración.

28088

Como se emplea en la presente memoria una

acción de corta duración se define como menos de aproximadamente 10 minutos en el mono.

La acción de larga duración de los agentes no despolarizantes es inaceptable en muchos procedimientos quirúrgicos que duran menos de 1 hora, debido a que el paciente no se recupera generalmente de forma completa de sus efectos, por ejemplo, el paciente puede ser incapaz de respirar adecuadamente por sí mismo.

Cada agente no despolarizante tiene efectos secundarios inherentes. Por ejemplo, la galamina y el pancuronio pueden originar taquicardias, y la d-tubocurarina y la dialiltóxiferina pueden originar hipotensión.

Aunque dichos medicamentos pueden contrarrestarse farmacológicamente con agentes de anticolinesterasa, esto necesita evidentemente la administración de un segundo medicamento, que en sí mismo puede tener sus efectos secundarios propios, por ejemplo, bradicardia, espasmo del intestino y brocorrea. Por tanto, para superar los efectos secundarios antes mencionados de los agentes de anticolinesterasa, puede también darse un tercer medicamento, un medicamento anticonilérgico por ejemplo atropina.

Los agentes despolarizantes según el saber y entender de los autores del invento no tienen antagonistas farmacológicos. Aunque en la mayoría de los casos no necesitan invertir los efectos de los agentes despolarizantes, en ciertos pacientes los efectos de la succinilcolina son más prolongados debido al metabolismo anormal del agente por el paciente.

Los agentes despolarizantes debido a ese modo de acción que causa inicialmente contracción muscular

del esqueleto y estimulación de los músculos lisos, se sabe que originan también los efectos secundarios siguientes en ciertos casos: tensión intraocular e intragástrica crecientes, arritmias cardíacas, liberación de potasio y dolor muscular.

5

Estos efectos secundarios originados por los agentes despolarizantes no son originados por los agentes no despolarizantes. Por lo tanto, es claramente evidente que se necesita un nuevo agente de bloqueo neuro muscular que combinaría la acción de corta duración de los agentes despolarizantes con los relativamente pocos efectos secundarios y la reversibilidad de los agentes no despolarizantes.

10

Debe entenderse que aunque los agentes no despolarizantes tienen generalmente pocos efectos secundarios, la galamina y el pancuronio pueden originar taquicardia y la d-tubocurarina y la dialiltóxiferina pueden originar hipotensión.

15

Sorprendentemente, los compuestos del presente invento parece también que estén exentos de estos efectos secundarios en las dosificaciones anticipadas que se emplean clínicamente en los ensayos realizados hasta la fecha. Puede hacerse referencia al texto de:

20

"The Pharmacological Basis of Therapeutics" - Quinta Edición, editado por Louis S. Goodman y Alfred Gilman publicado para The McMillan Co., copyright 1975, capítulo 28, autor George B. Koelle, para una descripción adicional de los agentes de bloqueo neuromuscular.

25

También debe hacerse referencia a los artículos siguientes:

30

28088

"Neuromuscular Blocking Activity of a New Series of Quaternary N-Substituted Choline Esters" - British Journal of Pharmacology, September, 1971, vol. 43, No. 1, p. 107:

5 "The Pharmacology of New Short-Acting Non-depolarizing Ester Neuromuscular Blocking Agents: Clinical Implications" - publicado en Anesthesia and Analgesia ... Current Researches, Vol. 52, No. 6, p. 982, Nov. -Dec., 1973:

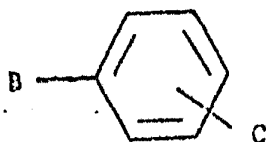
10 "Potential Clinical Uses of Short-Acting Nondepolarizing Neuromuscular-Blocking Agents as Predicted from Animal Experiments" - publicado en Anesthesia and Analgesia ... Current Researches, Vol 54, No. 5, p. 669, Sept. - Oct., 1974: y

15 La patente de EE.UU. nº 3.491.099, para una descripción adicional de los agentes de bloqueo neuromuscular.

Breve descripción del descubrimiento

20 El presente invento proporciona nuevos y mejorados agentes de bloqueo neuromuscular llamados algunas veces relajantes musculares, que combinan un modo de acción no despolarizante con la acción de corta duración y la reversibilidad necesitada para satisfacer unos requerimientos clínicos ideales para empleo durante operaciones en cirugía.

25 Los agentes de bloqueo neuromuscular de este invento están representados por la fórmula (I)

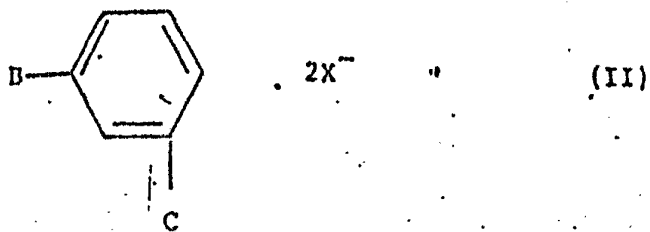


. 2x⁻

(I)

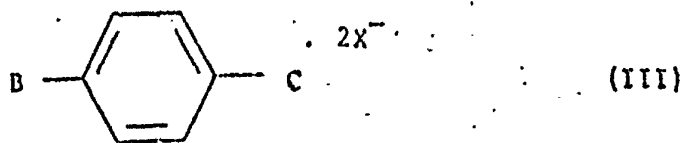
en donde C está más preferiblemente en posición meta con respecto a B, como en la fórmula (II)

5



o C está en posición para respecto a B como en la fórmula (III)

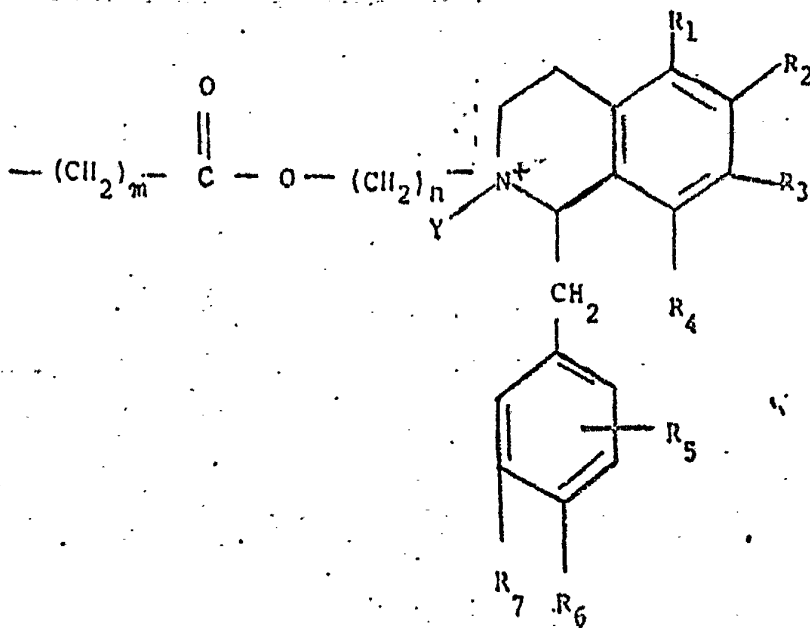
10



15

y en donde B y C son

20



25

en donde m es 2, 3 o 4 y preferiblemente 2, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son iguales o diferentes y son hidrógeno o al-

30

28088

-coxi de 1 a 4 átomos de carbono (metoxi, etoxi, propoxi o butoxi).

Y es alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono (metilo, etilo, propilo o butilo), n es 2, 3 o 4, más preferiblemente 3 y X es un anión farmacéuticamente aceptable, siempre que al menos uno de R_1 a R_4 sea siempre alcoxi inferior y al menos uno de R_5 a R_7 sea siempre alcoxi inferior. Los compuestos preferidos de este invento son aquellos en los que R_5 a R_7 son cada uno alcoxi inferior.

De los compuestos del invento, los más preferidos son los compuestos de fórmula II o III, en donde Y es metilo, m es 2, n es 3, R_5 , R_6 y R_7 son metoxi en las posiciones 3, 4 y 5 de la parte fenilo del grupo bencilo, R_1 y R_4 son hidrógeno y R_2 y R_3 son metoxi, puesto que estos compuestos parece que son menos rápidamente hidrolizados que los compuestos de dimetoxi-bencilo y el compuesto meta (fórmula II) es incluso más preferido que el compuesto para correspondiente, debido a que actúa en un tiempo significativamente más corto. Los compuestos más preferidos presentan también efectos secundarios mínimos y elevada potencia.

De los aniones del invento, los siguientes son ejemplos de los más adecuados: yoduro, mesilato, tosilato, bromuro, cloruro, sulfato, fosfato, hidrogeno-fosfato, acetato, benceno-sulfonato, nitrobenceno-sulfona, naftileno-sulfonato, y propionato. Los aniones mesilato y cloruro son más preferidos debido a la solubilidad de la sal resultante en agua. Puesto que la actividad está en la parte de catión del compuesto, la naturaleza del anión no es importante, siempre que sea farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I, II o III se emplean como agentes de bloque neuromuscular en cirugía o para la entubación de la traquea por administración parenteral convencional por ejemplo administración intramuscular o intravenosa en solución. Los compuestos del presente invento mostrados en las fórmulas I, II o III se administran a pacientes tales como monos y seres humanos y otros mamíferos para conseguir un bloqueo neuromuscular. La dosificación para cada tipo de paciente variará debido a las peculiaridades de las especies, sin embargo, una cantidad o dosificación intravenosa adecuada de los compuestos de fórmula I, II o III para el mono sería 1,0 a 4,0 mg/kg de peso corporal, y para el hombre 0,2 a 3,0 mg/kg de peso corporal, y más preferiblemente 0,5 a 1,5 mg/kg de peso corporal, basándose lo anterior en el peso del cation que es el ingrediente activo.

La dosificación para la administración intramuscular es de 2 a 4 veces la dosis intravenosa. Los compuestos de este invento se administrarían de nuevo normalmente cada 5 a 20 minutos, preferiblemente 5 a 15 minutos después de la administración inicial o se darían como una infusión continua, dependiendo de la duración del tiempo que se desea el bloqueo muscular, y como se determine por los anestesiistas y cirujanos encargados del paciente. Los compuestos de este invento son reversibles, empleando agentes de anticolinesterasa convencionales, tales como neostigmina y endrofonio y parece que evitan los efectos secundarios unidos a los agentes despolarizantes.

Los compuestos de fórmula I, II o III son por lo tanto útiles para producir un bloqueo neuromuscular

de corta duración, y el presente invento proporciona un método para producir dicho bloqueo en mamíferos, por ejemplo, hombres o monos, inyectando intravenosamente una dosis de 0,05 al 4,0 mg/kg a los mamíferos.

5 Los compuestos pueden estar presentes en una fórmula farmacéutica para administración parenteral. La formulación puede ser una solución o emulsión acuosa o no acuosa en un líquido o mezcla de líquidos farmacéuticamente aceptables, que puede contener agentes bacteriostáticos, agentes antioxidantes, tampones, agentes espesantes, agentes de suspensión u otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Dichas formulaciones están normalmente presentes en formas de dosificación unitarias tales como ampollas o dispositivos de inyección desechables, o en formas de multidosis tales como un frasco del que puede retirarse la dosis apropiada. Dichas formulaciones deben ser estériles.

15 Los compuestos del invento pueden presentarse en forma de un polvo, por ejemplo, como una dosis unitaria en un vial cerrado herméticamente al que puede añadirse por una aguja agua estéril u otro vehículo líquido estéril farmacéuticamente aceptable.

20 Una dosis unitaria adecuada para obtener un bloqueo neuromuscular para los mamíferos, por ejemplo seres humanos o monos es aproximadamente 10 mg a 400 mg y más preferiblemente 50 a 300 mg.

25 Los compuestos de este invento pueden administrarse, si se desea, junto con otros agentes no despolarizantes tales como los citados antes.

30 Así una preparación parenteral farmacéutica

adecuada contendrá preferiblemente de 10 a 400 mg de los compuestos de fórmulas I, II o III de este invento en solución.

5 Una formulación sencilla y preferida es una solución del compuesto de fórmula I, II o III en agua, que puede prepararse disolviendo simplemente el compuesto en agua pura previamente esterilizada, es decir agua exenta de pirógeno en condiciones asépticas y esterilizando la solución.

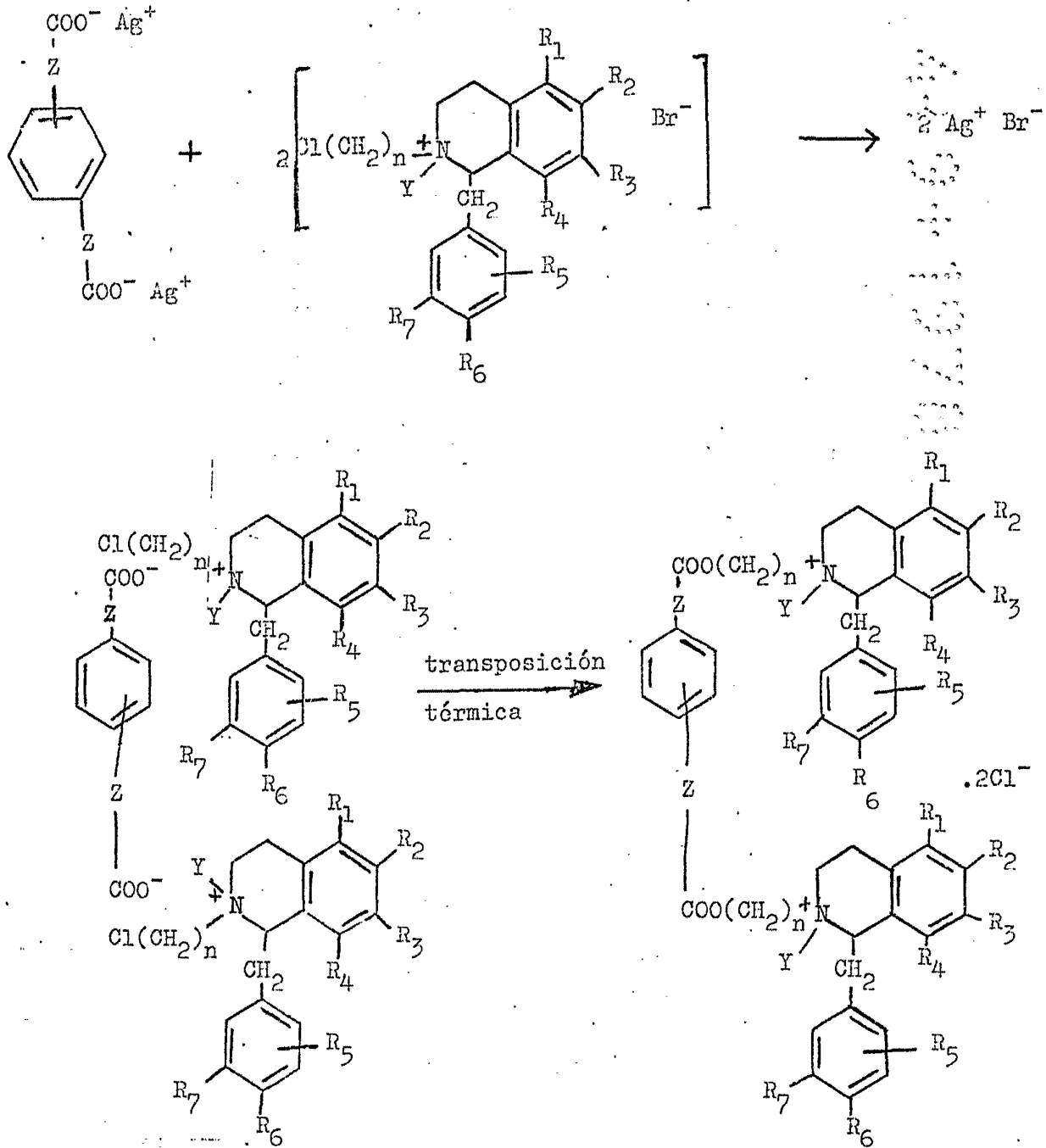
10 El compuesto de fórmula I, II o III puede administrarse también como una infusión de una solución de dextrosa o una solución salina por ejemplo solución de Ringers.

15 Los compuestos también pueden administrarse en otros disolventes tales como alcohol, polietilenglicol y dimetilsulfóxido. Pueden también administrarse intramuscularmente como una suspensión. Los compuestos (fórmulas I, II o III) de este invento pueden prepararse por los métodos siguientes:

20 Método 1

25 Se preparan benciltetrahidroisoquinoleínas de la forma habitual a partir de feniletilaminas sustituidas apropiadamente y ácidos feniléticos por la reacción de Bischler-Napieralski. La bencilisoquinoleína terciaria se custerniza con un α -bromo- ω -cloroalcano, α -yodo- ω -cloroalcanos o α -yodo- ω -bromoalcano apropiados. El halo
30 ro de N-metil, N- ω -haloalcohol-1-benciltetrahidroisoquinolinio se hierve en agua con la sal de plata del ácido dicarboxílico apropiado, proporcionando bromuro de plata y la sal de bencilisoquinolinio del ácido. Esta sal se transpone

al éster correspondiente por calentamiento: por ejemplo, la reacción generalizada se ilustra empleando α -bromo- ω -cloroalcano como sigue:

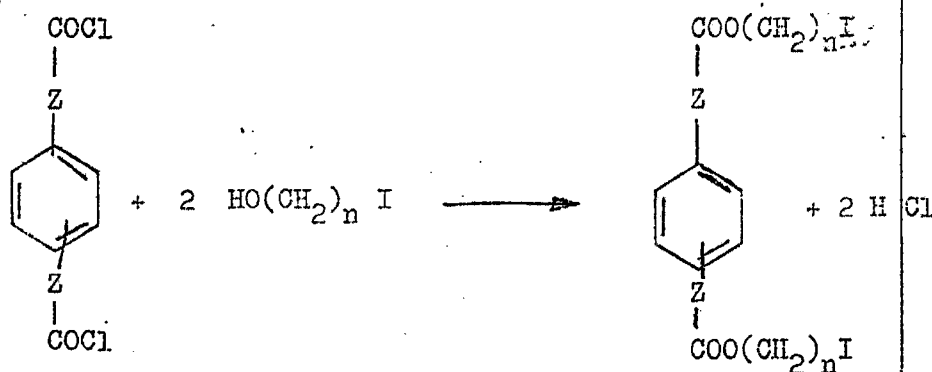


en donde Z es $(\text{CH}_2)_m$ y R_1 a R_7 son como se han definido antes.

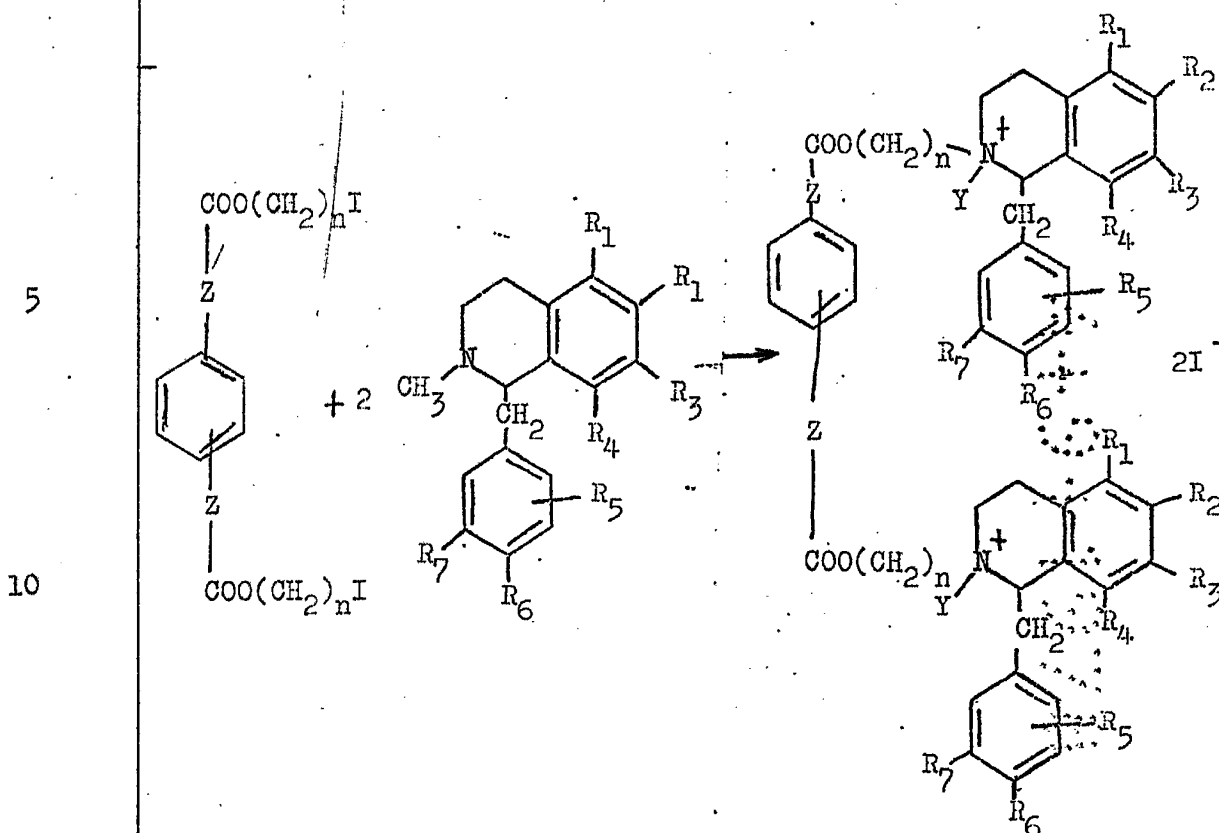
Se preparan otras sales haciendo reaccionar convencionalmente la sal de dicloro en una reacción de intercambio iónico con una sal apropiada del anión deseado por ejemplo, mesilato de plata. La temperatura para la transposición es preferiblemente 90° a 140°C.

Método 2

El bis-cloruro de ácido de un ácido fenilén dicarboxílico apropiado se prepara de la forma usual por tratamiento del ácido con cloruro de tionilo. El cloruro de ácido se esterifica con un α -hidroxi- ω -yodoalcano apropiado, proporcionando el éster de fenilén-diacil-bis- ω -yodoalcoholo deseado:



El diyodoéster se lleva a reflujo con un exceso de por ejemplo dos moles de una 1-benciltetrahydroisoquinoleína apropiada preparada de forma usual por la reacción de Bischler-Napieralski como se ha descrito en el Método 1. Se obtiene el di-yoduro (di-sal) de bis-bencilisoquinolinio:

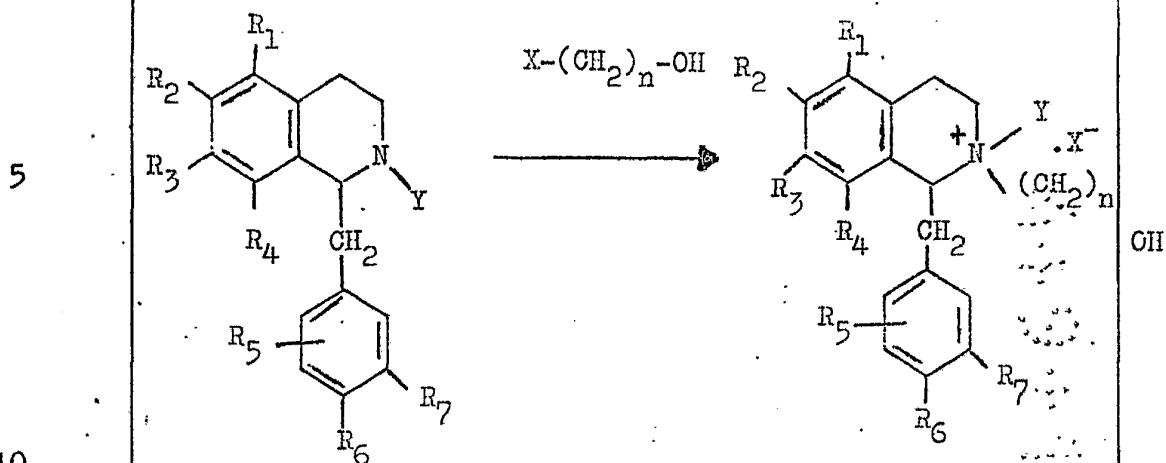


en donde Z es $(\text{CH}_2)_m$ y R_1 a R_7 son como se han definido antes. Las sales deseadas se preparan luego en una reacción de intercambio iónico convencional como se ha descrito en el Método 1. Si se desea el yodo puede reemplazarse por el bromo o cloro en el α -hidroxi- ω -yodoalcano y la reacción transcurre como antes.

Método 3

La 1-benciltetra-hidroisoquinoleína apropiada, preparada como se ha descrito en el Método 1 se esterifica con el α -halógeno- ω -hidroxialcano apropiado.

25 Este procedimiento puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes, (por ejemplo, acetonitrilo, alcoholes inferiores, DMF, hidrocarburos aromáticos, etc) a temperaturas que varían desde la ambiente hasta la de reflujo.



El bis-cloruro de ácido de un ácido meta-
o para-fenilendicarboxílico se prepara de la forma usual
por tratamiento con un reactivo tal como cloruro de tioni-
lo.

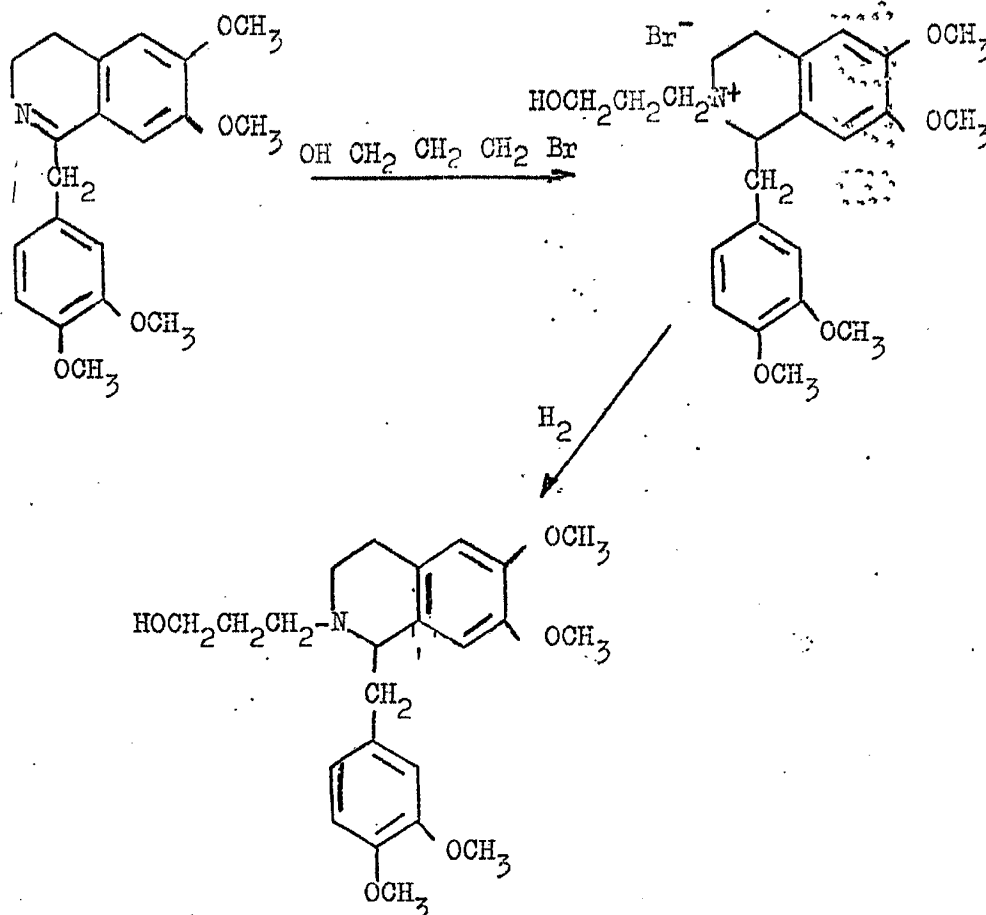
15 El bis-cloruro de ácido se esterifica luego
con por ejemplo dos moles de la sal cuaternaria apropiada
que contiene una cadena de ω -hidroxialcoholo. Las sales
deseadas se preparan luego por intercambio iónico emplean-
do métodos convencionales tales como metátesis con una sal
20 de plata, una resina de intercambio aniónico, etc.

Método 4

Por un método alternativo, el producto de
la reacción de Bischler-Napieralski se cuaterniza con 3-bro-
mo-1-propanol en acetona a temperatura ambiente. Por reduc-
25 ción con Zn se obtiene una tetrahidroisoquinoleína que con-
tiene una sustitución de 2-hidroxipropilo. Este aminoalcohol
se acila con el cloruro de ácido deseado en cloroformo a
temperatura ambiente y a continuación se lleva a reflujo
hasta 30 minutos. El cloroformo se evapora luego a vacío,
30 el residuo se pone en suspensión en agua; se hace alcalina

la solución añadiendo K_2CO_3 en exceso, y se extrae con éter. El éter se evapora y se disuelve el éster terciario en acetona. Se añade yoduro de metilo en exceso y la solución se deja reposar durante una noche. El éter en exceso se añade para precipitar el éster cuaternario. Este último se filtra y seca.

Ejemplo (laudanosina)



El amino-alcohol terciario se conjuga a continuación con el cloruro de ácido apropiado (obtenido como se ha descrito en los métodos 2 o 3) en condiciones descritas en el Método 3, proporcionando el éster terciario de-

seado. Este producto puede tratarse luego con un haluro de alcoholo proporcionando el bis-éster cuaternario deseado como se indicó antes.

5 Los ácidos m y p-fenilen-diacéticos estaban comercialmente disponibles (Aldrich). Los ácidos m y p-fenilendiacrílico se prepararon por condensación de Knoevenagel-Doebner de los aldehidos isoftálico y tereftálico con ácido malónico. El aldehido tereftálico (150 mN) y ácido malónico (180 mN) se mezclaron con piridina (45 ml) y piperidina (1,5 ml). La mezcla se calentó en un baño de vapor (85-95°) durante 3 horas. La solución se enfrió luego a temperatura ambiente y se destiló a vacío para eliminar la piridina. El residuo sólido se lavó en isopropanol caliente (70°) para eliminar la piridina residual. El producto, 10 ácido p-fenilendiacrílico se filtró y secó (P. de F. >275°).

15 El ácido m-fenilen-diacrílico se preparó a partir de aldehido isoftálico exactamente del mismo modo (p. de f. > 275°).

20 Los ácidos m- y p-fenilen-dipropiónico pueden prepararse empleando procedimientos convencionales por reducción catalítica por ejemplo, haciendo reaccionar el ácido fenilen-diacrílico correspondiente con hidrógeno a una presión manométrica de 2,8 a 3,15 kg/cm² en presencia de paladio al 5% sobre carbón en metanol diluido o dimetilformamida de la temperatura ambiente a 55°C. Para otro método véase también Wagner & Zook, Synthetic Organic Chemistry (c) 1973, véase página 431 para el método 26.

25 Los compuestos de este invento pueden incluir algunas veces agua de hidratación en cantidades diversas, 30 por ejemplo, 1 a 5 moléculas o más de agua por grupo cuatern

nario y se pretende que este invento incluya dichos compuestos que contienen agua de hidratación.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento. Las temperaturas están en grados centígrados.

5 EJEMPLO 1

Preparación de dicloruro de m-fenilen-3,3'-dipropionato de bis-3-[N-metil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio]-propilo-(HH-110).

10 1. Preparación de m-fenilen-dipropionato de plata.

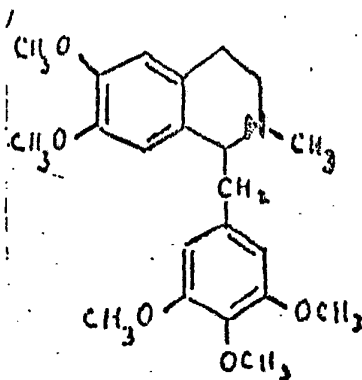
ácido m-fenilen-dipropiónico 4,4 g = 40 meq
 H_2O 60 ml
 KOH 1N 40 ml.

15 La mezcla se calienta hasta ebullición, y si es necesario se ajusta el pH a 7,0 con el mismo ácido. se añaden 6,8 g = 40 mM de $AgNO_3$ a la solución caliente amarilla. Inmediatamente se forma un precipitado pesado. La mezcla se enfría y filtra y la torta de filtración se lava con agua, se vuelve a filtrar y se seca. El rendimiento es cuantitativo. El producto es un polvo ligeramente coloreado amorfo. Se pulveriza para emplear en la próxima etapa.

20

2. Preparación de 5'-metoxilaudanosina

25



30

Se calientan juntos 3,4-dimetoxifeniletamina y ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético a 165-190° en un matraz hasta que se espacigua el burbujeo de agua. El producto N-(3,4,5-trimetoxifenilacetil)-homoveratrilamina, se recristaliza en metanol. Rendimiento 80%. p. f. = 94°.

Se llevan a reflujo 3,9 g (10mM) de N-(3,4,5-trimetoxifenilacetil)-homoveratrilamina en 15 ml de tolueno) junto con 15 ml de POCl₃ durante 2 horas. Los semi-sólidos sedimentados se separan cuidadosamente (¡POCl₃ en exceso!) y se libera la base libre añadiendo exceso de NaOH y se extrae con benceno. El producto, 6,7-dimetoxi-1-(3',4',5'-trimetoxibencil)-3,4-dihidroisoquinoleina se lleva a reflujo en acetona o benceno con un exceso de yoduro de metilo. Precipita la sal cuaternaria, yoduro de 6,7-dimetoxi-1-(3',4',5'-trimetoxibencil)-2-metil-3,4-dihidroisoquinolinio, p. de f. = 224°.

Se disuelve 1 g (10 mM) de yoduro de 6,7-dimetoxi-1-(3',4',5'-trimetoxibencil)-2-metil-3,4-dihidroquinolinio en 80 ml de H₂O y 16 ml de HCl concentrado. Se añade Zinc en polvo (1,1 g) en pequeñas porciones a la solución agitada hirviendo. Desaparece el color amarillo en un tiempo de reacción de 15 a 20 minutos. La mezcla se filtra en caliente de algo de zinc sin reaccionar y se vuelve alcalina con NaOH concentrado. No es práctico filtrar el hidróxido de zinc parcialmente precipitado, de modo que para evitar emulsiones la mezcla total se agita cuidadosamente con cloroformo. El residuo de la solución de cloroformo se vuelve a disolver en éter y los productos insolubles en éter se separan por filtración. El residuo de éter no cristaliza con reposo. Esta amina es un material gomoso que en-

durece al reposar. La amina bruta se emplea en la próxima etapa.

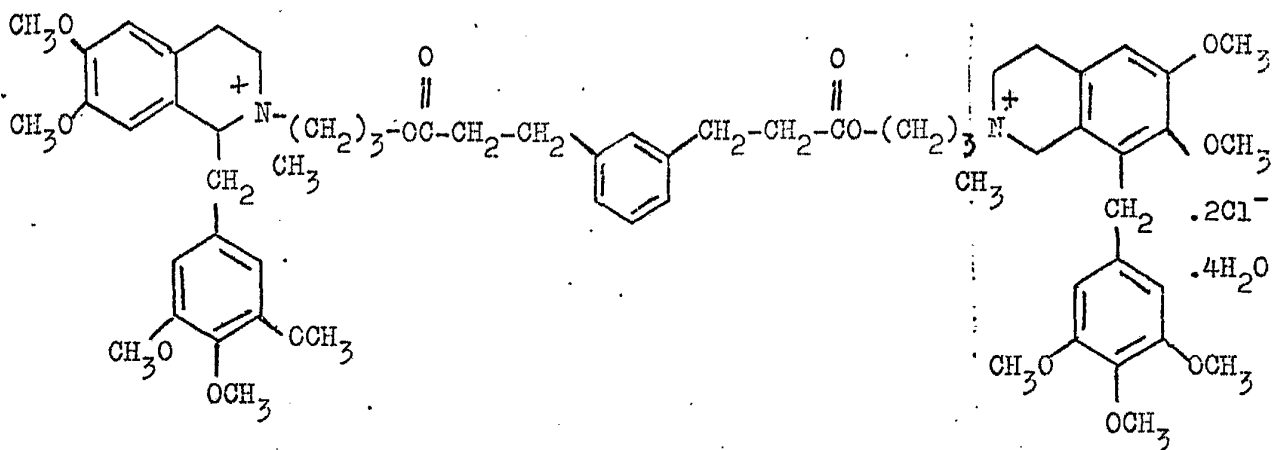
3. Preparación de bromuro de N-(3-cloropropil)-5'-metoxilaudanosinio.

Se disuelve 1,4 g = 4 mM de 5'-metoxilaudanosina en 8 ml de dimetilformamida calentando ligeramente. Se añaden 1,2 g (aproximadamente 100% en exceso) de 1-bromo-3-cloropropano y la mezcla se deja a temperatura ambiente durante 5 días. (Algunas veces cristaliza parte de la 5'-metoxilaudanosina sin reaccionar, pero eventualmente se vuelve a disolver).

La solución naranja-rojiza se trata con una gran cantidad de éter y se decanta la sal cuaternaria gomosa precipitada y se pone en suspensión en éter de reciente aportación. Después de reposar en éter durante un día, se obtienen sólidos de bajo punto de fusión. Rendimiento = 1,6 g, aproximadamente 80% del teórico.

4. Preparación de diéster m-fenilendipropiónico de N-propil-5'-metoxilaudanosina (HH 110).

(Formación de éster de Horenstein-Pehlicke)



-Bromuro de N-(3-cloropropil)-5'-

-metoxilaudanosinio 2,1 g = 4 mM

m-fenilen-dipropionato de plata 0,85 g = 4 mM

H₂O aproximadamente 150 ml

5

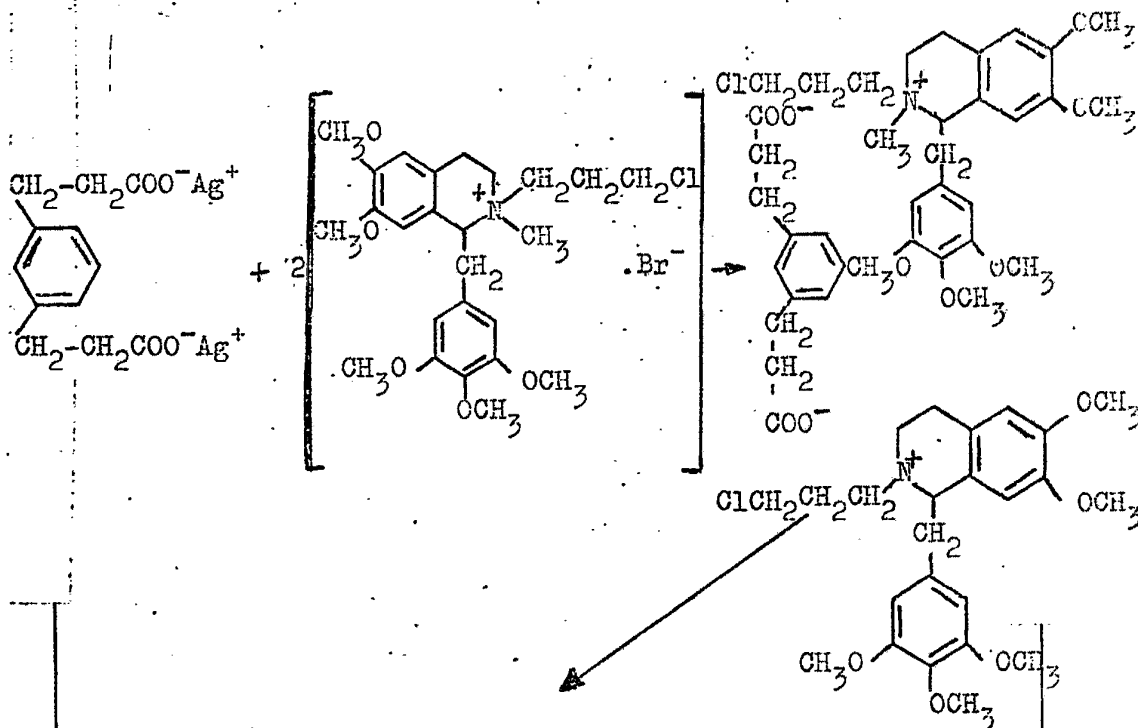
La mezcla se hierve en un vaso abierto durante aproximadamente 10-15 minutos, agitando a meno de vez en cuando. A la temperatura de ebullición la sal de plata es ligeramente soluble y reacciona con el bromuro cuaternario. La mezcla se enfría a temperatura ambiente;

10

se filtra inmediatamente y la solución acuosa se evapora hasta sequedad en un gran disco sobre un baño de vapor. Se continúa el calentamiento del residuo durante aproximadamente 2 horas en un baño de vapor (90°C) después de lo cual se completa la transposición al éster:

15

20



25

se transpone al éster, HH-110

El residuo amorfo se hierve con isopropanol

30

(aproximadamente 40 ml) y se filtra en caliente separando

algunas trezas de impurezas mecánicas. Precipitan gomas del filtrado a temperatura ambiente y la precipitación se completa a aproximadamente - 3°C durante una noche. El líquido sobrenadante se decanta y el material se pone en suspensión en acetato de etilo dos veces. Por ahora la forma es semisólida y puede separarse por filtración. Después de secar cuidadosamente a 75°C las gomas se hacen sólidas. En esta etapa probablemente retendrán agua en varios grados. Rendimiento = 1,0 g (aproximadamente 40%). Los rendimientos varían de tanda en tanda. p. de f. = 80-90°C (se descompone).

	<u>Análisis %</u>	<u>Calculado %</u>	<u>Encontrado %</u>
	C	52,99	53,22
	H	6,46	5,94
15	N	1,99	2,00
	I	18,06	19,38

Los cálculos suponen 2H₂O por grupo cuaternario.

EJEMPLO 2

Preparación de dicloruro de p-fenilen-3,3-dipropionato de bis-3- N-metil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio)-propilo (HH 177).

1. Preparación de p-fenilen-dipropionato de plata.

Acido p-fenilen-dipropiónico

adquirido a Aldrich 4,4 g = 40 meq

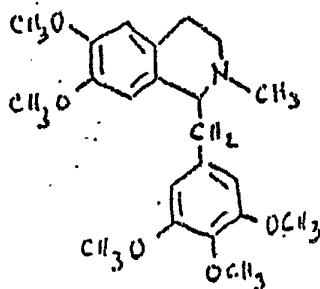
H₂O 60 ml

KOH 1N 40 ml

La mezcla se calienta hasta ebullición y si es necesario se ajusta el pH a 7,0 con el mismo ácido. Se añaden 6,8 g = 40 mM de AgNO₃ a la solución caliente amari-

lla. Inmediatamente se forma un precipitado pesado. La mezcla se enfría y filtra y la torta de filtrado se lava con agua, se vuelve a filtrar y se seca. Rendimiento = cuantitativo. El producto es un polvo ligeramente coloreado amorfo. Se pulveriza para emplear en la próxima etapa.

2. Preparación de 5'-metoxilaudanosina

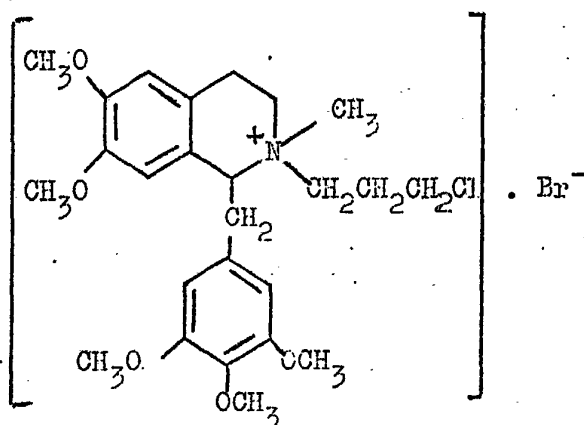


Se calientan juntos 3,4-dimetoxifeniletilamina y ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético a 165-190° en un matraz hasta que se espaciga el burbujeo del agua. El producto, N-(3,4,5-trimetoxifenil-acetil)-homoveratrilamina, se recristaliza el metanol. Rendimiento = 80%, p. de f. = 94°.

Se llevan a reflujo 3,9 g (10 mM) de N-3,4,5-trimetoxifenilacetil)-homoveratrilamina en 15 ml de tolueno junto con 5 ml de POCl₃ durante 2 horas. Los semisólidos sedimentados se separan cuidadosamente (POCl₃ en exceso) y se libera la base libre añadiendo exceso de NaOH y se extrae con benceno. El producto, 6,7-dimetoxi-1-(3',4',5'-trimetoxibencil)-3,4-dihidroisoquinoleína se lleva a reflujo en acetona o benceno con un exceso de yoduro de metilo. Precipita la sal cuaternaria, yoduro de 6,7-dimetoxi-1-(3',4',5'-trimetoxibencil)-2-metil-3,4-dihidroisoquinolinio, p. de f. = 224°.

Se disuelve 1 g (10 mM) de yoduro de 6,7-dimetoxi-1-(3',4',5'-trimetoxibencil)-2-metil-3,4-dihidroisoquinolinio en 30 ml de H₂O y 16 ml de HCl concentrado. Se añade zinc en polvo (1,1 g) en pequeñas porciones a la solución agitada en ebullición. Desaparece el color amarillo (tiempo de reacción 15-20 minutos). La mezcla se filtra en caliente separando algo de zinc sin reaccionar y se vuelve alcalina con NaOH concentrado. No es práctico filtrar el hidróxido de zinc parcialmente precipitado, de modo que para evitar así emulsiones la mezcla total se agita cuidadosamente con cloroformo. El residuo de la solución de cloroformo se vuelve a disolver en éter y los productos insolubles en éter se separan por filtración. El residuo de éter no cristaliza al reposar. Esta amina es un material gomoso que endurece al reposar. La amina bruta se emplea en la próxima etapa.

3. Preparación de bromuro de N-(3-cloropropil)-5'-metoxilaudanosinio



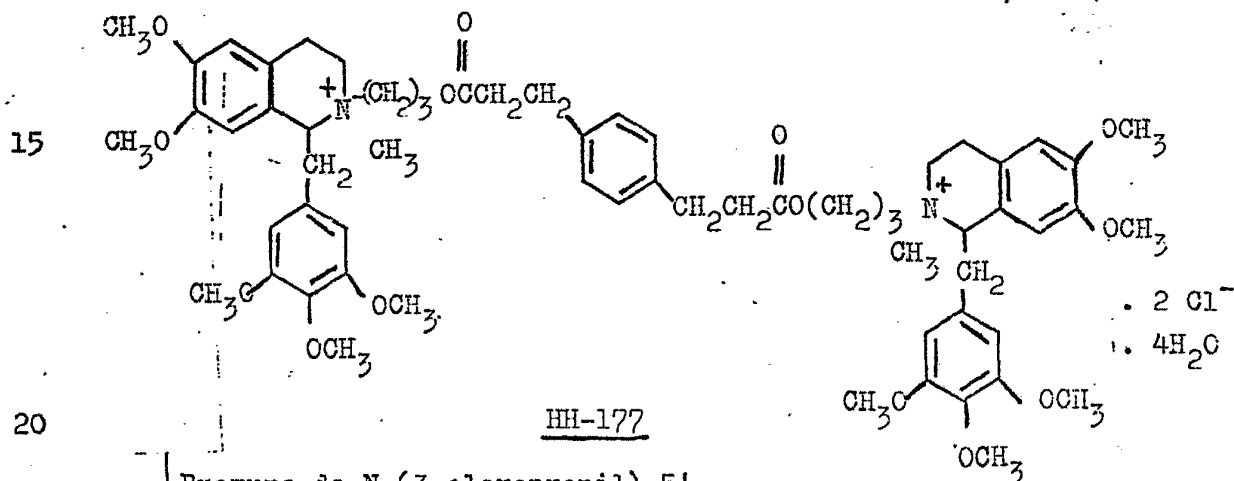
Se disuelven 1,4 g = 4 mM de 5'-metoxilaudanosina en 8 ml de dimetilformamida calentando ligeramente. Se añade 1,2 g (aproximadamente 100% en exceso) de 1-bromo-3-cloro-propano y la mezcla se deja a temperatura ambiente

durante 5 días. (Algunas veces cristaliza parte de la laudanosina sin reaccionar, pero eventualmente se vuelve a disolver).

La solución naranja-rojiza se trata con una gran cantidad de éter y se decanta la sal cuaternaria gomosa precipitada y se pone en suspensión en éter de reciente aportación. Después de reposar en éter durante 1 día, se obtienen sólidos de bajo punto de fusión. Rendimiento = 1,6 g, aproximadamente 80% del teórico.

4. Preparación de diéster p-fenilendipropiónico de N-propil-5'-metoxilaudanosina (HH 177).

(Formación del éster de Horenstein-Pahlicke)



Bromuro de N-(3-cloropropil)-5'-

-metoxilaudanosinio

2,1 g = 4 mM

p-fenilen-dipropionato de plata

0,85 g = 4 mM

H₂O

aproximadamente 150 ml.

25 La mezcla se hierve en un vaso abierto durante aproximadamente 10-15 minutos, agitando a mano de vez en cuando. A la temperatura de ebullición la sal de plata es ligeramente soluble y reacciona con el bromuro cuaternario. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se filtra inmediatamente y la solución acuosa se evapora hasta seque-

30

28088

dad en un disco grande sobre un baño de vapor. Se continúa el calentamiento del residuo en un baño de vapor (90°C) durante aproximadamente 2 horas, después de lo cual se completa la transposición del éster:

5

10

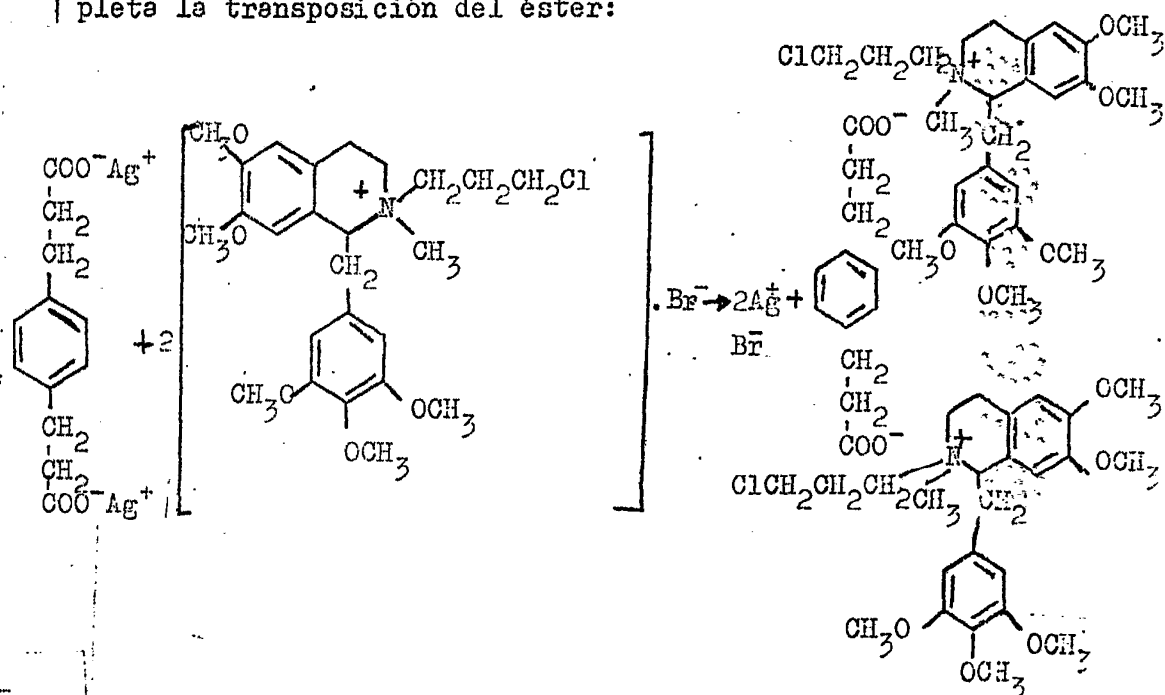
15

20

25

30

28088



Se hierve el residuo amorfo con isopropanol (aproximadamente 40 ml) y se filtra en caliente de algunas trazas de impurezas mecánicas. Precipitan gomas del filtro a temperatura ambiente y la precipitación se completa a aproximadamente - 3º durante una noche. Se decanta el líquido sobrenadante y el material se pone en suspensión en acetato de etilo dos veces. Por ahora la goma es semisólida y puede separarse por filtración. Después de secar cuidadosamente a 75°C las gomas se vuelven sólidas. En esta etapa se retienen todavía probablemente agua en varios grados.

Rendimiento = 1,0 g (aproximadamente 40%). Los rendimientos varían de tanda en tanda. p. de f. = 80-90% (se descompone).

EJEMPLO 3

5

Preparación de dicloruro de p-fenilen-3,3-dipropionato de bis-3- N-metil-1-(3,4-dimetoxibencil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio)-propilo (HH 121).

1. Preparación de p-fenilen-dipropionato de plata

10

ácido p-fenilen-dipropiónico

adquirido a Aldrich 4,4 g = 40 meq

H₂O 60 ml

KOH 1N 40 ml

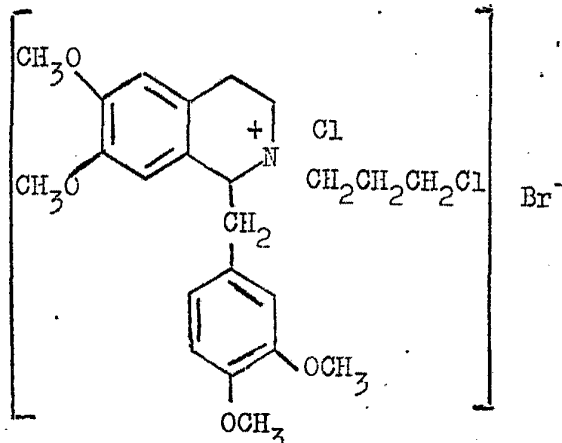
15

La mezcla se calienta a ebullición, y, si es necesario, se ajusta el pH a 7,0 por el mismo ácido. Se añaden 6,8 g = 40 mM de AgNO₃ a la solución caliente amarilla. Inmediatamente se forma un precipitado pesado. La mezcla se enfría y filtra y la torta de filtro se lava con agua, se vuelve a filtrar y se seca. Rendimiento = cuantitativo. El producto es un polvo ligeramente coloreado amorfo. Se pulveriza para emplear en la próxima etapa.

20

2. Preparación de bromuro de N-(3-cloropropil)-laudonisinio

25



30

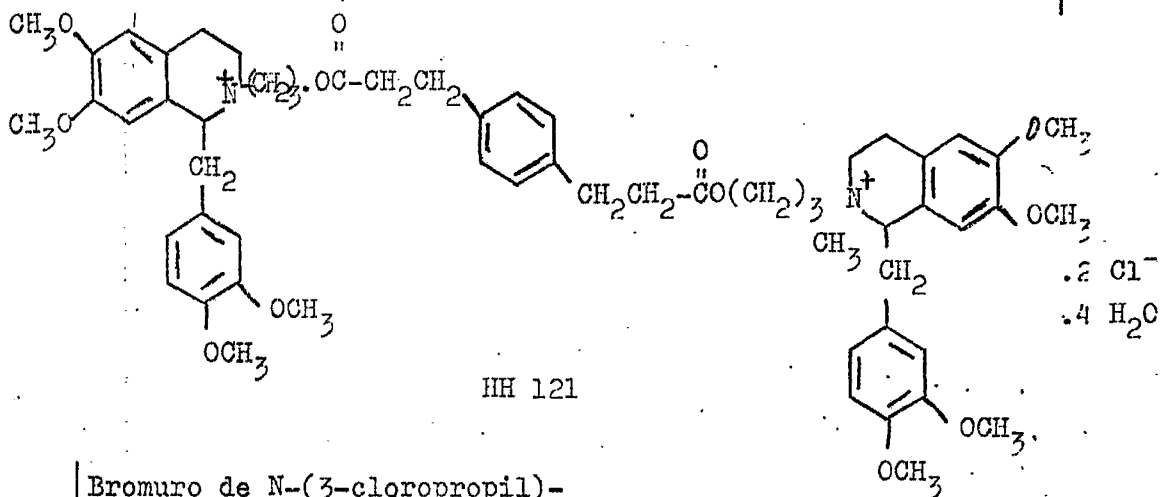
Se disuelven 1,4 g = 4 mM de laudonosina

(Aldrich) en 8 ml de dimetilformamida calentado ligeramente. Se añade 1,2 g (aproximadamente 100% en exceso) de 1-bromo-3-cloropropano y la mezcla se deja a temperatura durante 5 días. (Algunas veces cristaliza parte de la laudanosina sin reaccionar, pero eventualmente se vuelve a disolver).

La solución naranja-rojiza se trata con una gran cantidad de éter y se decanta la sal custernaria gomosa precipitada y se pone en suspensión en éter de reciente aportación. Después de reposar en éter durante un día, se obtienen sólidos de bajo punto de fusión. Rendimiento = 1,6 g, aproximadamente 80% del teórico.

3. Preparación de diéster p-fenilen-dipropiónico de N-propil-leudanosina (HH 121).

(Formación del éster de Horenstein-Pahlicke)



Bromuro de N-(3-cloropropil)-

-laudanosinio

2,1 g = 4 mM

p-fenilen-dipropionato de plata

0,85 g = 4 mM

H₂O

aproximadamente

150 ml

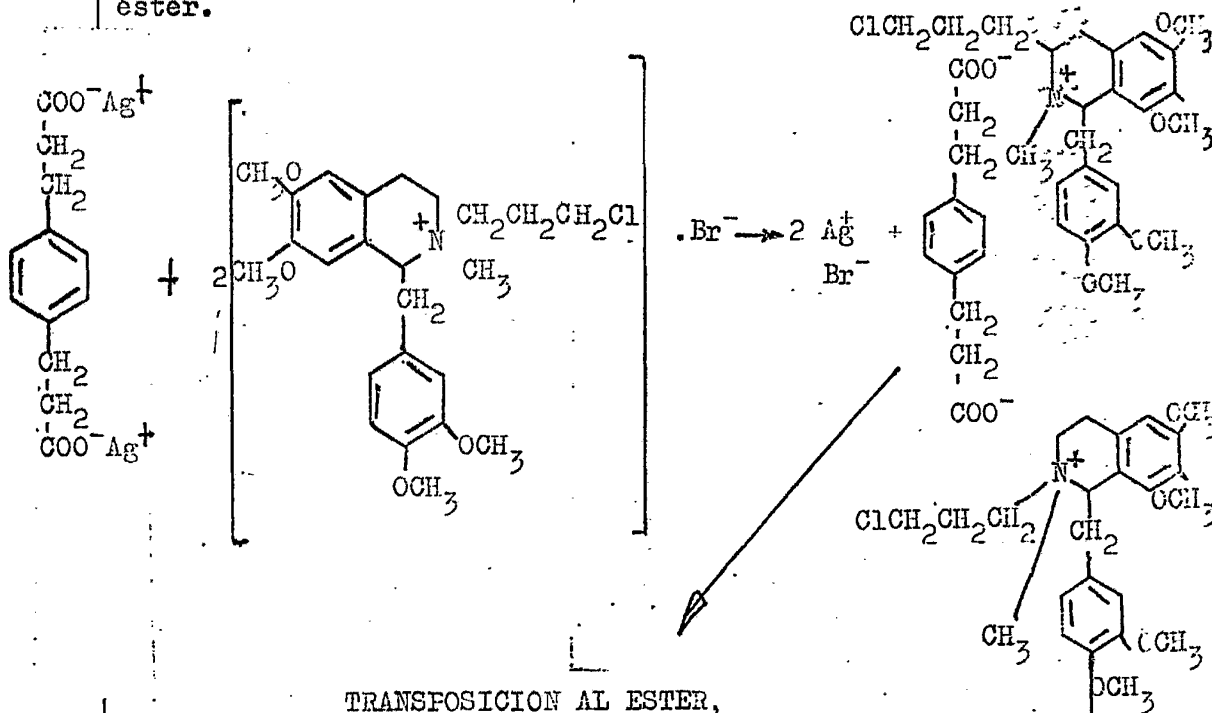
La mezcla se hierve en un vaso abierto durante aproximadamente 10-15 minutos, agitando a mano de vez en cuando. A la temperatura de ebullición la sal de plata

es ligeramente soluble y reacciona con el bromuro cuaternario. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se filtra inmediatamente y la solución acuosa se evapora hasta sequedad en una placa grande sobre un baño de vapor. Se continúa el calentamiento del residuo durante aproximadamente 2 horas, después de lo cual se completa la transposición al éster.

5

10

15



20

25

30

28088

Se hierve el residuo amorfo en isopropanol (aproximadamente 40 ml) y se filtra en caliente de algunas trazas de impurezas mecánicas. Precipitan gomas del filtrado a temperatura ambiente y la precipitación se completa a aproximadamente - 3º durante una noche. Se decanta el líquido sobrenadante y el material se pone en suspensión dos veces en acetato de etilo. Por ahora la goma es semisólida

y puede separarse por filtración. Después de secado cuidadoso a 75° las gomas se vuelven sólidas. En esta etapa probablemente todavía retienen agua en varios grados. Rendimiento = 1,0 g (aproximadamente 40%). Los rendimientos varían de tanda en tanda. p. de f. = 80-90° (se descompone).

5

<u>Análisis</u>	<u>Calculado %</u>	<u>Encontrado %</u>
	C 53,57	53,62
	H 6,44	6,06
	N 2,08	2,10
	I 18,87	18,87

10

Los cálculos presuponen 2H₂O por grupo cuaternario.

EJEMPLO 4

Preparación de dicloruro de m-fenilen-3,3-dipropionato de bis-3-(N-metil-1-(3,4-dimetoxibencil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio)-propilo. (HH 35).

15

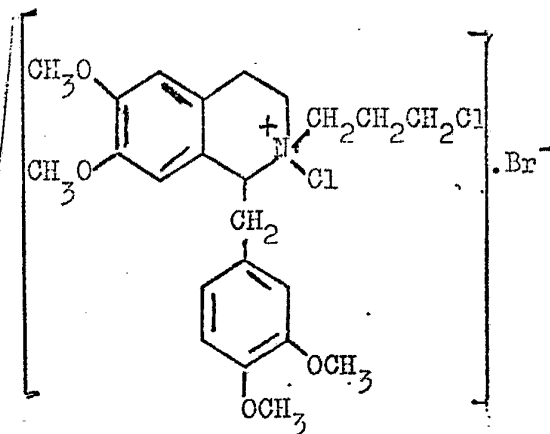
1. Preparación de m-fenilen-dipropionato de plata

	Acido m-fenilen-dipropiónico	
20	adquirido a Aldrich	4,4 g = 40 meq
	H ₂ O	60 ml
	KOH 1N	40 ml

25

La mezcla se calienta a ebullición y, si es necesario, se ajusta el pH a 7,0 con el mismo ácido. Se añaden 6,8 g = 40 mM de AgNO₃ a la solución amarilla caliente. Inmediatamente se forma un precipitado pesado. La mezcla se enfría y filtra y la torta de filtración se lave con agua, se vuelve a filtrar y se seca. Rendimiento = cuantitativo. El producto es un polvo ligeramente coloreado amorfo. Se pulveriza para emplear en la etapa siguiente.

30

2. Preparación de bromuro de 3-cloropropil-laudanosina:

5

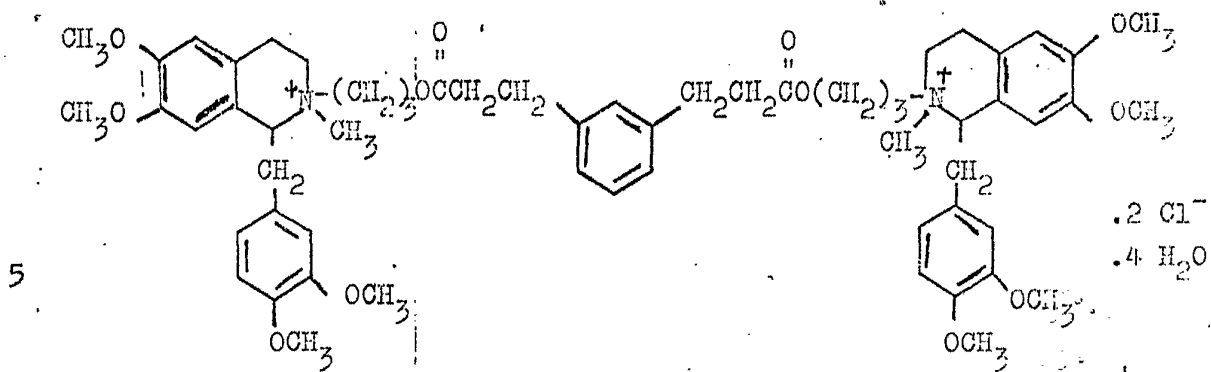
10 Se disuelven 1,4 g = 4 mM de laudanosina (Aldrich) en 8 ml de dimetilformamida calentando ligeramente. Se añade 1,2 g (aproximadamente 100% en exceso) de 1-bromo-3-cloropropano y la mezcla se deja a temperatura ambiente durante 5 días. (Algunas veces cristaliza parte de la laudanosina sin reaccionar, pero eventualmente se vuelve a disolver).

15

20 La solución naranja-rojiza se trata con una gran cantidad de éter y se decanta la sal custernaria gomosa precipitada y se pone en suspensión en éter de reciente aportación. Después de reposar en éter durante un día, se obtienen sólidos de bajo punto de fusión. Rendimiento = 1,6 g, aproximadamente 80% del teórico.

3. Preparación de diéster m-fenilen-dipropiónico de N-propil-laudanosina (HH 35)

25 (Formación de éster de Horenstein-Pahlicke)



HH - 35

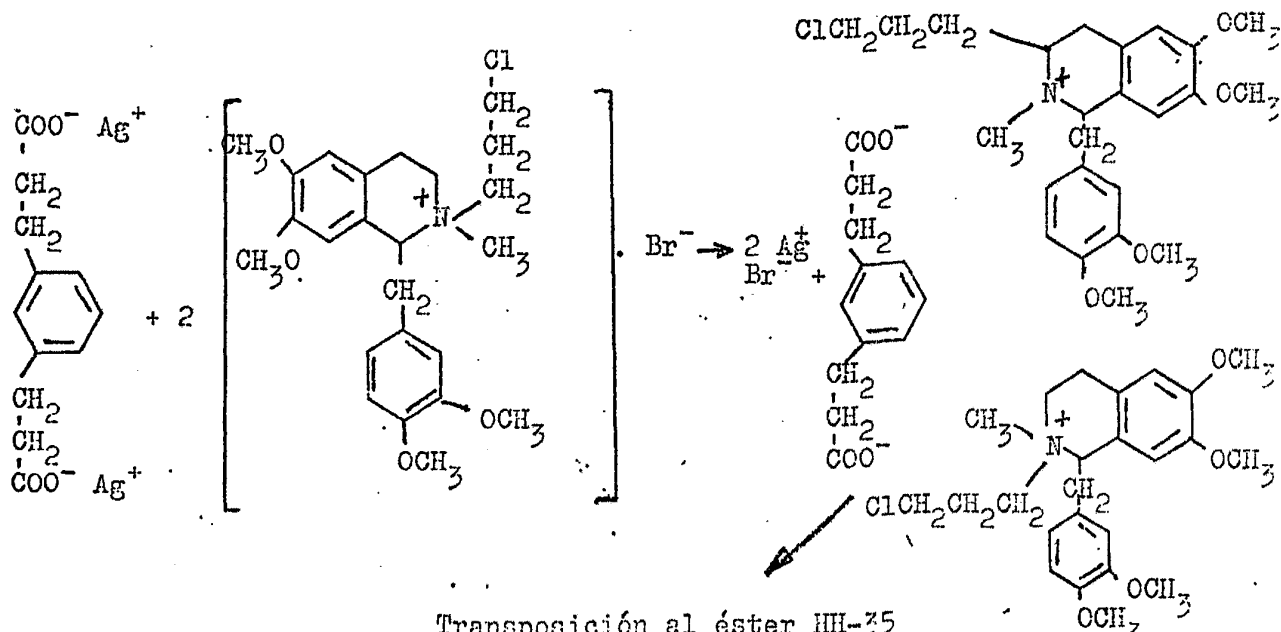
10

Bromuro de N-(3-cloropropil)-laudanosinio 2,1 g = 4 mM
 m-fenilen-dipropionato de plata 0,85 g = 4 mM
 H₂O aproximadamente 150 ml

15

La mezcla se hierve en un vaso abierto durante aproximadamente 10-15 minutos, agitando a mano de vez en cuando. A la temperatura de ebullición la sal de plata es ligeramente soluble y reacciona con el bromuro susternario. La mezcla se enfría a temperatura ambiente; se filtra inmediatamente y la solución acuosa se evapora hasta sequedad en un plato grande sobre un baño de vapor. Se continúa el calentamiento del residuo durante aproximadamente 2 horas en un baño de vapor a 90°C, después de lo cual se completa la transposición al éster.

20



Se hierve el residuo amorfo con isopropanol (aproximadamente 40 ml) y se filtra en caliente de algunas trazas de impurezas mecánicas. Precipitan gomas del filtrado a temperatura ambiente y la precipitación se completa a aproximadamente - 3^o durante una noche. Se decanta el líquido sobrenadante y el material se pone en suspensión dos veces en acetato de etilo. Por ahora la goma es semisólida y puede separarse por filtración. Después de secado cuidadoso a 75^oC, las gomas se vuelven sólidas. En esta etapa probablemente se retendrá agua en grados variables. Rendimiento = 1,0 g (aproximadamente 40%). Los rendimientos varían de tanda en tanda. p. de f. = 80-90^o (se descomponen).

EJEMPLO 5

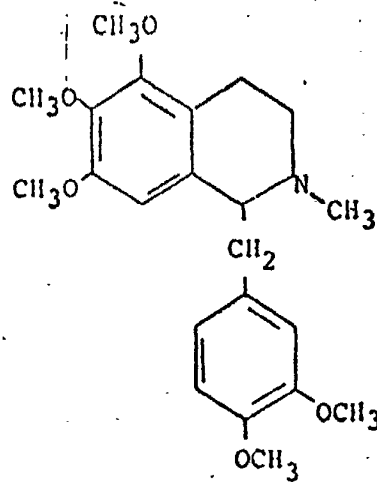
Preparación de dicloruro de p-fenilen-3,3'-dipropionato de bis-3-[N-metil-1-(3,4-dimetoxibencil)-5,6,7-trimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio]-propilo (LL 37).

1. Preparación de p-fenilen-dipropionato de plata.

Acido p-fenilen-dipropiónico	4,4 g = 40 meq
H ₂ O	60 ml
KOH 1N	40 ml

La mezcla se calienta a ebullición y, si es necesario, se ajusta el pH a 7,0 con el mismo ácido. Se añaden 6,8 g = 40 mM de AgNO₃ a la solución amarilla caliente. Inmediatamente se forma un precipitado pesado. La mezcla se enfría y filtra y la torta de filtrado se lava con agua, se vuelve a filtrar y se seca. Rendimiento = cuantitativo. El producto es un polvo ligeramente coloreado amorfo. Se pulveriza para emplear en la próxima etapa.

2. Preparación de 5-metoxilaudanosina [N-metil-1-(3,4-dimetoxibencil)-5,6,7-trimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína]



Se calientan juntos 2,3,4-trimetoxifeniletilamina y ácido 3,4-dimetoxifenilacético a 165-190° en un matraz hasta que se apacigua el burbujeo de agua. El producto, N-(3,4-dimetoxifenilacetil)-2,3,4-trimetoxifeniletilamina, se recristaliza en metanol. Rendimiento = 80%, p. de f. = 101°.

Se llevan a reflujo 3,9 g (10 mM) de N-(3,4-dimetoxifenil-acetil)-2,3,4-trimetoxifeniletilamina en 15 ml de tolueno junto con 5 ml de POCl₃ durante 2 horas. Los semisólidos sedimentados se separan cuidadosamente (iPOCl₃ en exceso!) y se libera la base libre añadiendo exceso de NaOH y se extrae con benceno. El producto, 5,6,7-trimetoxi-1-(3',4'-dimetoxibencil)-3,4-dihidroisoquinoleína, se lleva a reflujo en acetona o benceno con un exceso de yoduro de metilo. Precipita la sal cuaternaria, yoduro de 5,6,7-trimetoxi-1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-3,4-dihidroisoquinolinio, p. de f. = 165°.

Se disuelve 1 g (10 mM) de yoduro de 5,6,7-

-trimetoxi-1-(3',4',-dimetoxibencil)-2-metil-3,4-dihidroisoquinolinio en 80 ml de H₂O y 16 ml de HCl concentrado. Se añaden zinc en polvo (1,1 g) en pequeñas porciones a la solución agitada a ebullición. Desaparece el color amarillo (tiempo de reacción 15-20 minutos). La mezcla se filtra en caliente de algo de zinc sin reaccionar, y se vuelve alcalina con NaOH concentrado. No es práctico filtrar el hidróxido de zinc parcialmente precipitado, de modo que para evitar emulsiones, la mezcla total se agita cuidadosamente con cloroformo. El residuo de la solución de cloroformo se vuelve a disolver en éter y los productos insolubles en éter se separan por filtración. El residuo de éter no cristaliza en reposo. Este amina es un material gomoso que endurece al reposar. La amina bruta se emplea en la próxima etapa.

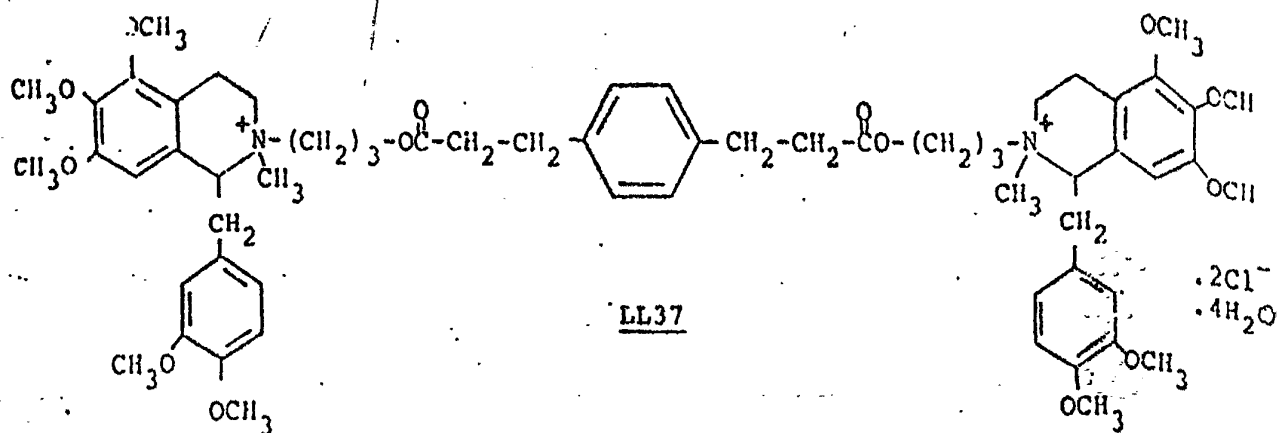
3. Preparación de bromuro de N-(3-cloropropil)-5-metoxilaudanosinio

Se disuelven 1,4 g = 4 mM de 5-metoxilaudanosina en 8 ml de dimetilformamida calentando ligeramente. Se añaden 1,2 g (aproximadamente 100% en exceso) de 1-bromo-3-cloro-propano y la mezcla se deja a temperatura ambiente durante 5 días. (Algunas veces cristaliza parte de la 5-metoxilaudanosina sin reaccionar, pero eventualmente se vuelve a disolver).

La solución naranja-rojiza se trata con una gran cantidad de éter y se decanta la sal cuaternaria gomosa precipitada y se pone en suspensión en éter de reciente aportación. Después de reposar en éter durante 1 día, se obtienen sólidos de bajo punto de fusión. Rendimiento = 1,6 g, aproximadamente 80% del teórico.

4. Preparación de diéster p-fenilen-dipropiónico de N-propil-5-metoxilaudenosina (LL 37)

(Formación del éster de Horenstein-Pahlicke)



Bromuro de N-(3-cloropropil)-5-
-metoxilaudenosinio

2,1 g = 4 mM

15

p-fenilen-dipropionato de plata

0,85 g = 4 mM

H₂O

aproximadamente 150 ml

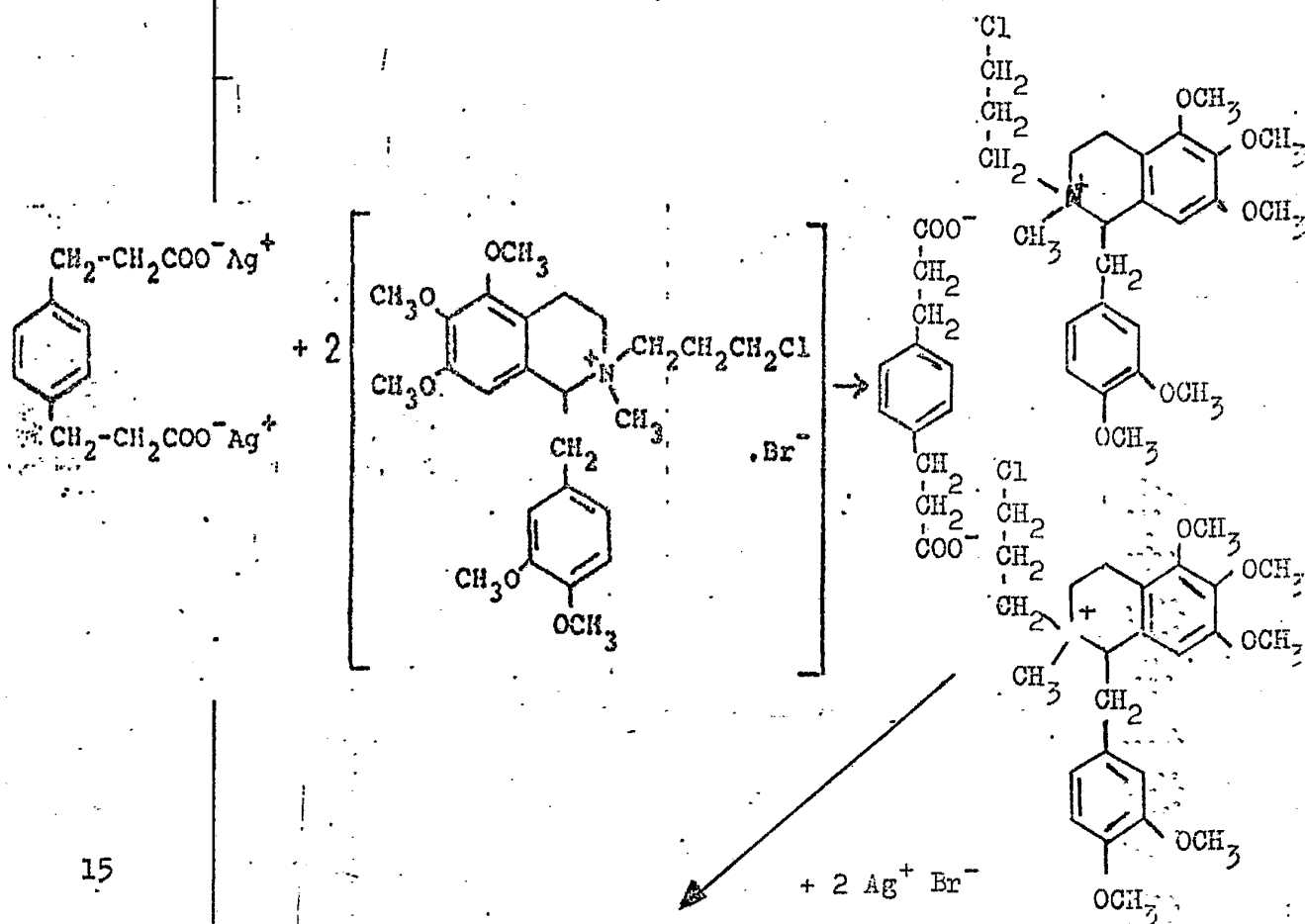
20

La mezcla se hierve en un vaso abierto durante aproximadamente 10-15 minutos, agitando a mano de vez en cuando. A la temperatura de ebullición la sal de plata es ligeramente soluble y reacciona con el bromuro cuaternario. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se filtra inmediatamente y la solución acuosa se evapora hasta sequedad en un plato grande sobre un baño de vapor. Se continúa el calentamiento del residuo durante aproximadamente 2 horas en un baño de vapor (90°C), después de lo cual se completa la transposición al éster.

25

30

28088



15

Transposición al éster, LL37

El residuo amorfo se hierve con isopropanol (aproximadamente 40 ml) y se filtra en caliente de algunas trazas de impurezas mecánicas. Precipitan gomas del filtrado a temperatura ambiente y la precipitación se completa a aproximadamente -3° durante una noche. Se decanta el líquido sobrenadante y el material se pone en suspensión dos veces en acetato de etilo. Por ahora la goma es semisólida y puede separarse por filtración. Después de secado cuidadoso a 75°C las gomas se hacen sólidas. En esta etapa, probablemente todavía retendrán agua en diversos grados. Rendimiento = 1,0 g (aproximadamente 40%). Los rendimientos varían de tanda en tanda. p. de f. = $80-90^\circ$ (se descompone).

30

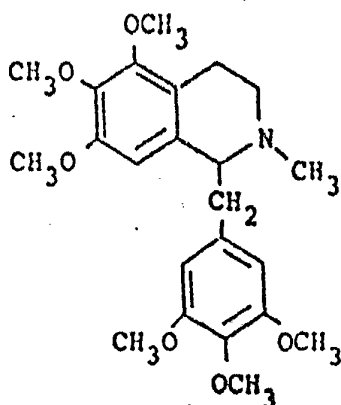
EJEMPLO 6

Preparación de dicloruro de p-fenilen-3,3'-
dipropionato de bis-3- [N-metil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)-
5,6,7-trimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio]-propilo
(KK194)

1. Preparación de p-fenilen-dipropionato de plata

Acido p-fenilen-dipropiónico	4,4 g = 40 meq
H ₂ O	60 ml
KOH 1N	40 ml.

La mezcla se calienta a ebullición, y, si es necesario, se ajusta el pH a 7,0 con el mismo ácido. Se añaden 6,8 g = 40 mM de AgNO₃ a la solución caliente. Inmediatamente se forma un precipitado pesado. La mezcla se enfría y filtra, y la torta filtrada se lava con agua, se vuelve a filtrar y se seca. Rendimiento = cuantitativo. El producto es un polvo ligeramente coloreado amorfo. Se pulveriza para emplear en la próxima etapa.

2. Preparación de 5,5'-dimetoxilaudanosina

Se calientan juntos 2,3,4-dimetoxifeniletiamina y ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético a 165-190° en un matraz hasta que se apacigua el burbujeo de agua. El producto, N-(3,4,5-trimetoxifenilacetil)-2,3,4-trimetoxi-

feniletilamina, se recristaliza en metanol. Rendimiento = 80%, p. de f. = 85º.

5 Se llevan a reflujo 3,9 g (10 mM) de N-(3,4,5-trimetoxifenilacetil)-2,3,4-trimetoxifeniletilamina en 15 ml de tolueno junto con 5 ml de POCl₃ durante 2 horas. Los sólidos sedimentados se separan cuidadosamente (IPOCl₃ en exceso!) y se libera la fase libre añadiendo exceso de NaOH y se extrae con benceno. El producto, 5,6, 10 7-trimetoxi-1-(3',4',5'-trimetoxibencil)-3,4,-dihidroisoquinoleína se lleva a reflujo en acetona o benceno con un exceso de yoduro de metilo. Precipita la sal cuaternaria, yoduro de 5,6,7-trimetoxi-1-(3',4',5'-trimetoxibencil)-2-metil-3,4-dihidroisoquinolinio, p. de f. = 181º.

15 Se disuelve 1 g (10 mM) de yoduro de 5,6, 7-trimetoxi-1-(3',4',5'-trimetoxibencil)-2-metil-3,4-dihidroisoquinolinio en 80 ml de H₂O y 16 ml de HCl concentrado. Se añade zinc en polvo (1,1 g) en pequeñas porciones a la solución agitada en ebullición. Desaparece el color 20 amarillo (tiempo de reacción 15-20 minutos). La mezcla se filtra en caliente de algo de zinc sin reaccionar y se vuelve alcalina con NaOH concentrado. No es práctico filtrar el hidróxido de zinc parcialmente precipitado, de modo que para evitar emulsiones, la mezcla total se agita 25 cuidadosamente con cloroformo. El residuo de la solución de cloroformo se vuelve a disolver en éter y los productos insolubles en éter se separan por filtración. El residuo de éter no cristaliza al reposar. Esta amina es un material gomoso que endurece en reposo. La amina bruta se 30 emplea en la próxima etapa.

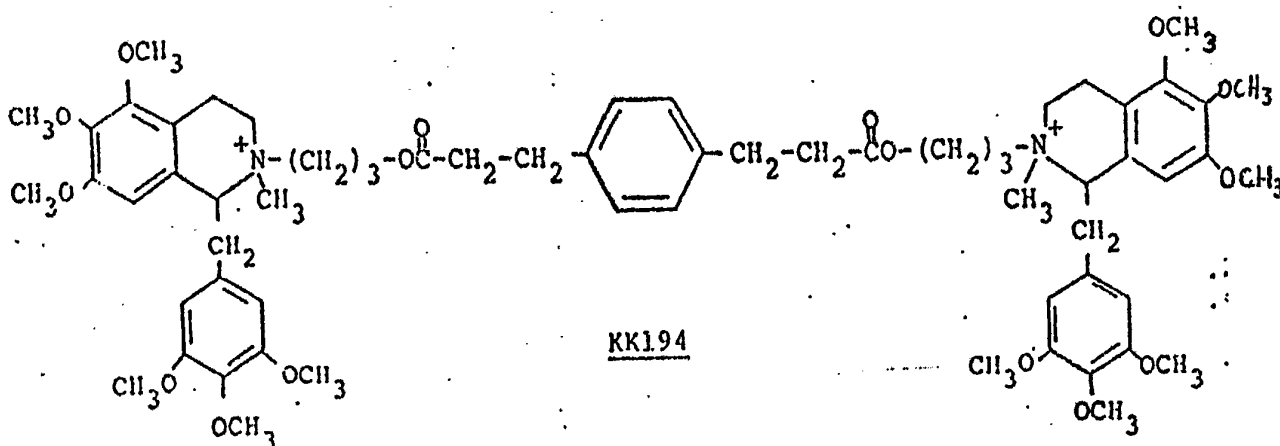
3. Preparación de bromuro de N-(3-cloropropil)-5,5'-dimetoxilaudanosinio

Se disuelven 1,4 g = 4 mM de 5,5'-dimetoxilaudanosina en 8 ml de dimetilformamida calentado ligeramente. Se añaden 1,2 g (aproximadamente 100% en exceso) de 1-bromo-3-cloro-propano y la mezcla se deja a temperatura ambiente durante 5 días. (Algunas veces cristaliza parte de la 5,5'-dimetoxilaudanosina sin reaccionar, pero eventualmente se vuelve a disolver).

La solución naranja-rojiza se trata con una gran cantidad de éter y se decanta la sal cuaternaria gomosa precipitada y se pone en suspensión de éter de reciente aportación. Después de reposar en éter durante 1 día, se obtienen sólidos de bajo punto de fusión. Rendimiento = 1,6 g, aproximadamente 80% del teórico.

4. Preparación del diéster p-fenilen-dipropiónico de N-propil-5'-metoxilaudanosina (KK194)

(Formación del éster de Horenstein-Pahlicke)



Bromuro de N-(3-cloropropil)-5,5'-
-dimetoxilaudanosinio

2,1 g = 4 mM

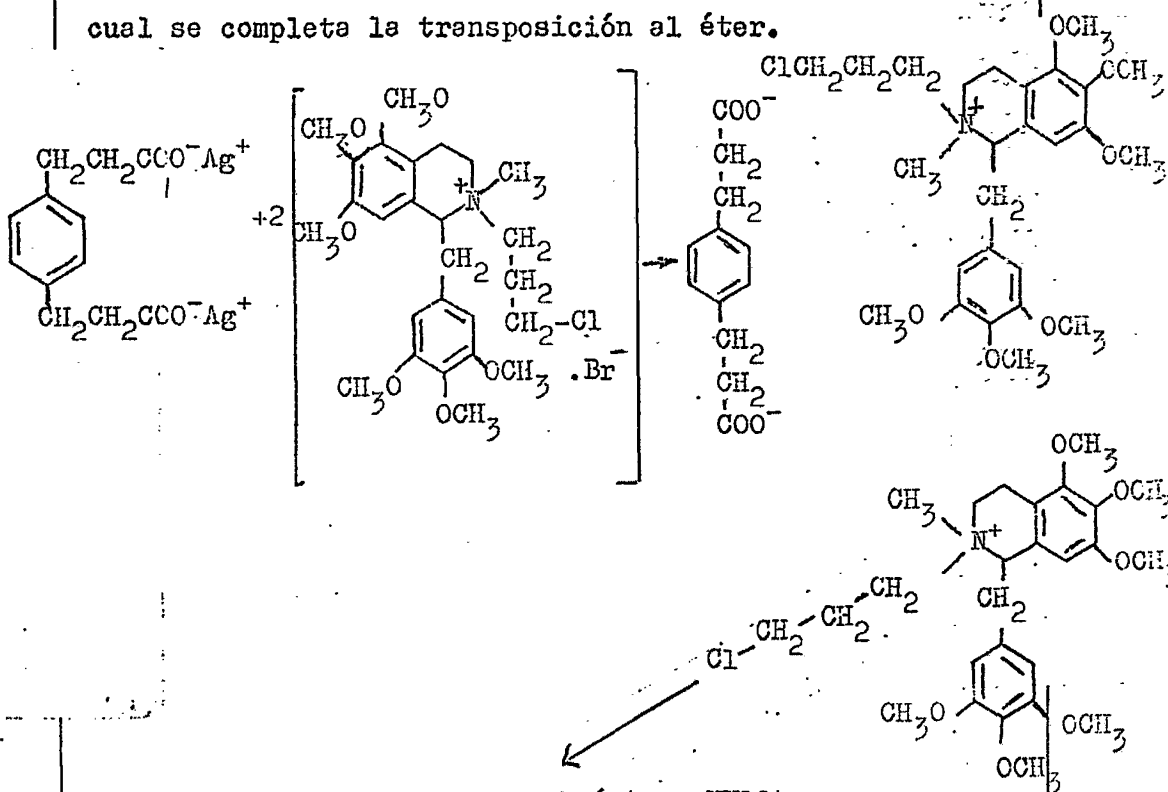
p-fenilen-dipropionato de plata

0,85 g = 4 mM

H₂O

aproximadamente 150 ml.

La mezcla se hierve en un vaso abierto durante aproximadamente 10-15 minutos, agitando a mano de vez en cuando. A la temperatura de ebullición la sal de plata es ligeramente soluble y reacciona con el bromuro cuaternario. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se filtra inmediatamente, y la solución acuosa se evapora hasta sequedad en un gran plato sobre un baño de vapor. Se continúa el calentamiento del residuo durante aproximadamente 2 horas en un baño de vapor (90°C), después de lo cual se completa la transposición al éter.



se transpone al éter, KK194

EJEMPLO 7

Se disuelve la formulación farmacéutica (HH 110) en agua para inyección a una concentración de 10 mg/ml. La solución se vierte luego en viales de 20 ml que se cierran luego herméticamente.

30

28088

EJEMPLO 8

Se empaqueta asépticamente polvo (100 mg) estéril de HH110 en viales de 20 ml cerrados herméticamente con un tapón de caucho. Se añade 10 ml de agua estéril para inyección a los viales con el fin de producir una solución al 1% (10 mg/ml) de (HH 110).

EJEMPLO 9

Se disolvieron por separado cada uno de los compuestos HH 110, HH 177, HH 121 y HH 35 en solución salina del 0,9% a una concentración de 2 mg/ml. Se anestesiaron monos *Cynomolgus* con halotano, óxido nitroso y oxígeno. La concentración de mantenimiento de halotano era 1,0%. Se colocaron catéteres arteriales y venosos en los vasos femorales para administración del medicamento y registro de la presión arterial. Se consiguió una ventilación controlada por medio de un tubo endotraqueal. Se produjeron indirectamente contracciones espasmódicas y tetánicas del músculo arterial de la tibia por medio del nervio ciático. Se realizaron simultáneamente registros del electrocardiograma de presión arterial (conducto I), ritmo del corazón y función muscular.

EJEMPLO 10

Se prepara dimesilato de m-fenilen-3,3'-dipropionato de bis-3-[N-metil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio]-propilo en una reacción de intercambio iónico haciendo reaccionar HH 110 con mesilato de plata. Se disuelve el dicloruro HH 110 en acetonitrilo como el mesilato de plata. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos para formar el precipitado de cloruro de plata. La

mezcla se filtra a través de un papel de filtro para eliminar el cloruro de plata, dejando con ello la sal mesilato en solución. Luego se evapora el acetonitrilo.

5 El producto se disuelve a continuación en etanol y se filtra para separar el mesilato de plata residual. Luego se evapora el etanol.

EJEMPLO 11

10 Preparación de yoduro de m-fenilen-3, 3'-dipropionato de bis-3-[N-metil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6,7-dimetoxi-1,2,4-tetrahidroisoquinolinio]-propilo tetrahidratado.

15 Se disolvieron 3,2 g del yoduro de N-(3-hidroxi-propil)-5'-metoxilaudanosinio en acetonitrilo seco y se añadió 4 g de tamiz molecular número 4. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente se añadieron 0,78 g de dicloruro de m-fenilen-dipropionilo, [prepa-
20 rado por acción del cloruro de tionilo sobre el ácido m-fenilendipropiónico conocido; F.S. Kipping, J. Chem. Soc., 53, 21 (1888)], seguido por otros 4 g de tamiz molecular número 4. La mezcla se agitó durante 24-48 horas a temperatura ambiente, se filtró y evaporó hasta sequedad dando un aceite pardo oscuro que se disolvió en etanol caliente y volvió a precipitar en forma de un aceite pardo claro por enfriamiento. El aceite solidificó a un
25 sólido amorfo pardo claro después de secado. Se obtuvo un rendimiento del 60%.

30 Este procedimiento se empleó para preparar compuestos afines sustituyendo al isómero meta por el dicloruro de para-fenilen-dipropionilo y el yoduro de 5'-metoxilaudanosinio por yoduro de N-(3-hidroxi-propil-lauda-

nosinio).

EJEMPLO 12

Preparación de yoduro de N-(3-hidroxi-
propil)-5'-metoxilaudanosinio).

5 Un gramo de 5'-metoxilaudanosina [J. Rus-
sell Fleck, L.L. Miler y F.R. Stermitz-Tetrahedron, 30,
931 (1974)] en 20 ml de acetona anhidra se llevó a reflu-
jo con 1,2 g de 1-yodo-3-propanol [S. Wawzonek, J. Org.
Chem., 25, 2068 (1960)] durante 24 horas. La mezcla se fil-
10 tró; se evaporó el disolvente bajo vacío y se añadió éter
para precipitar un sólido aceitoso amarillo. Después de
decanter el éter y secar a 60° se obtuvo un polvo amari-
llo con rendimiento cuantitativo.

15 Se empleó el mismo procedimiento para
preparar yoduro de N-(3-hidroxi-propil)-laudanosinio.

EJEMPLO 13

1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas

Estos compuestos se prepararon por ciclo-
deshidratación de -feniletilemidas a 3,4-dihidroisoqueno-
20 leínas que se custernizaron con CH_3 y luego se redujeron
por Zn en HCl caliente a las 1,2,3,4-tetrahidroisoquino-
leínas, correspondientes.

25 Por ejemplo, se preparó laudanosina [1-
(3,4-dimetoxibencil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquino-
leína] de la forma siguiente: se mezclaron 3,4-dimetoxife-
niletilamina (Aldrich) (100 mM) con ácido 3,4-dimetoxife-
nilacético (Aldrich) (100 mM) y se calentó a 190-200° has-
ta que cesaron los burbujeos (20 minutos). Se enfrió el
producto (Homoverstroilohomoveratrilamina) y se recrista-
lizó en metanol. Rendimiento = 85%, p. de f. = 122°. Se

mezcló la homoveratroilohomoveratrilamina (100 mM) con 250 ml de tolueno y 50 ml de POCl_3 y se calentó hasta ebullición durante 2 horas, enfriándose luego a temperatura ambiente. El precipitado cristalino se filtró, se lavó con éter de petróleo, se disolvió en agua, se volvió alcalino con exceso de NH_3 y se extrajo con benceno. La solución se secó luego con sulfato de sodio, se filtró y se añadió yoduro de metilo en exceso. La solución se llevó a reflujo durante 15 minutos y a continuación se dejó reposar a temperatura ambiente durante 12 horas. Precipita la sal cuaternaria, metilyoduro de dihidropapaverina, 100 ml de esta sal cuaternaria se reducen luego hirviéndolos con 12 g de zinc en polvo en 600 ml de agua y 120 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 1 hora, y se filtra en caliente para eliminar el zinc sin reaccionar. Se añade luego amoníaco en exceso y se extrae el producto con cloroformo. El cloroformo se evapora a continuación y el producto (laudanosina) se extrae con éter de petróleo, del que cristaliza al enfriar. p. de f. = 114-115°.

Por un procedimiento análogo al descrito antes para la síntesis de laudanosina, puede prepararse la bencilisoquinoleína correspondiente de los materiales de partida análogos. Por ejemplo:

3,4-dimetoxifeniletilamina y ácido 3,4,5-trimetoxifenil acético (para proporcionar 5'-metoxilaudanosina);

2,3,4-trimetoxifeniletilamina y ácido 3,4-dimetoxifenilacético (para proporcionar 5-metoxilaudanosina);

3,4,5-trimetoxifeniletilamina (mescalina) y ácido 3,4-dimetoxifenilacético (para

proporcionar 8-metoxilaudanosina);
2,3,4-trimetoxifeniletilamina y ácido 3,4
5-trimetoxifenil acético (para proporcio-
nar 5,5'-dimetoxilaudanosina).

5 3,4,5-trimetoxifeniletilamina y ácido 3,4,
5-trimetoxifenilacético (para proporcionar
8,5'-trimetoxilaudanosina).

Los compuestos anteriores se hacen reaccio
nar luego como en los métodos 1 a 4 para preparar los com-
puestos de este invento.

10 Como se muestra en la Tabla 1, recibieron
cada compuesto 4 a 6 animales. Cuatro animales más reci-
bieron cloruro de succinilcolina y cloruro de d-tubocura-
nina como testigos. La gráfica muestra el intervalo de do-
sis requerido para producir 95% de bloqueo de la respues-
ta nerviosa del músculo anterior de la tibia en condicio-
nes anestésicas en cada serie de animales que reciben ca-
da medicamento. También se recoge la gráfica el intervalo
de duración de la acción de cada compuesto de cada serie
de animales. La duración de la acción se define como el
20 tiempo abarcado desde la inyección de medicamento hasta
la recuperación completa de la respuesta nerviosa del mús-
culo anterior de la tibia.

La duración de la acción de estos compues-
tos en los monos es más indicativa de la posible duración
de la acción de los compuestos en el hombre que los estu-
dios hechos en otras especies, tal como gatos y perros,
por las razones siguientes: Se cree que los compuestos
se rompen (se hidrolizan) por una enzima (Plasma-colines-
terasa) presente en el hombre, mono, gato y perro. La ve-

localidad de rotura de cualquier compuesto por esta enzima se cree que es el determinante principal de su duración de acción en el cuerpo. La actividad de colinesterasa del plasma de mono se sabe que es la más similar a la del hombre (c.f. Hobbiger y Peck, British Journal of Pharmacology 37 : 258-261, 1969).

TABLA 1

Potencia de bloqueo neuromuscular de los compuestos seleccionados en el mono Cynomolgus

Compuesto.	Nº de animales ensayados	ED ₉₅ (mg/kg de castión)	Intervalo de duración de la acción (minutos desde la inyección hasta la recuperación completa)
HH 110	6	0,5 - 1,0	5 - 8
HH 177	4	0,5 - 1,0	8 - 12
HH 121	6	2,0 - 4,0	4 - 6
HH 35	4	2,0 - 4,0	3 - 5
Succinilcolina	4	1,0 - 2,0	4 - 6
curarina	4	0,2 - 0,4	30 - 50

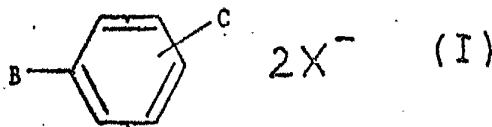
* DE₉₅ significa la dosis necesaria para producir 95% de bloqueo de la respuesta nerviosa del músculo anterior de la tibia estimulada indirectamente en 0,15 HZ por el nervio ciático.

REIVINDICACIONES

5 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 un compuesto de fórmula (I)

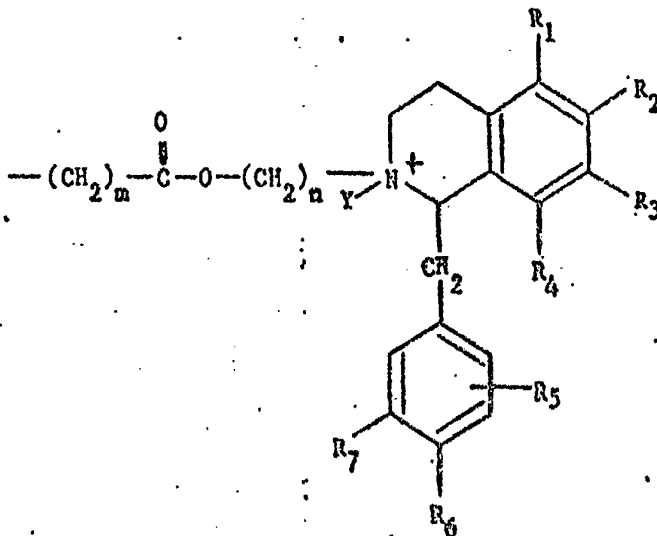
10



15

en donde B y C son iguales o diferentes, B está en posición para o meta con respecto a C, y cada uno es

20



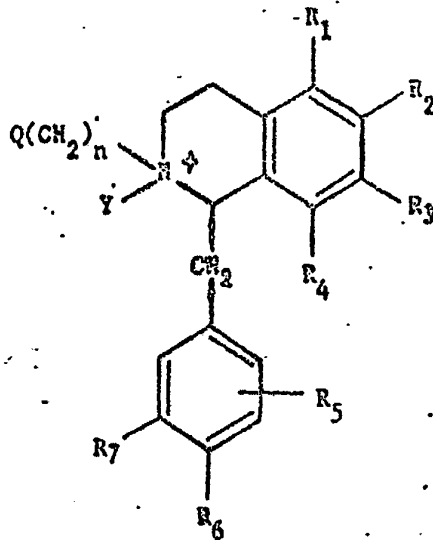
25

en donde m es 2, 3 ó 4; n es 2, 3 ó 4; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; Y es alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono; y X representa un equivalente de un anión

30

farmacéuticamente aceptable; siempre que al menos uno de R_1 a R_4 sea alcoxi y al menos uno de R_5 a R_7 sea alcoxi; caracterizado porque: a) se hace reaccionar una especie de fórmula:

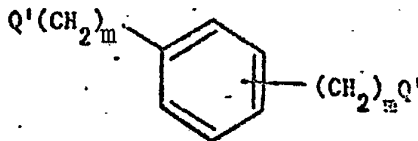
5



10

15

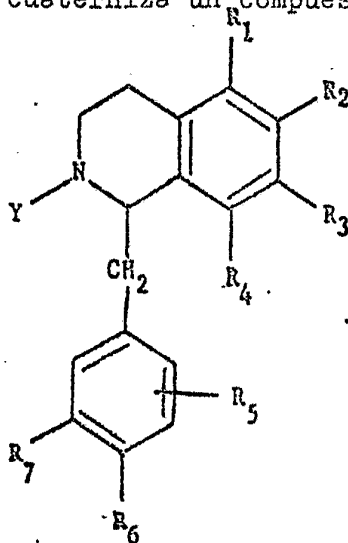
con una especie de fórmula:



20

en donde n , m , Y y cada uno de R_1 a R_7 tienen el mismo significado que en la fórmula (I) y Q y Q' son átomos o grupos funcionales que reaccionen juntos para formar una unión éster; b) se cuaterniza un compuesto de fórmula

25

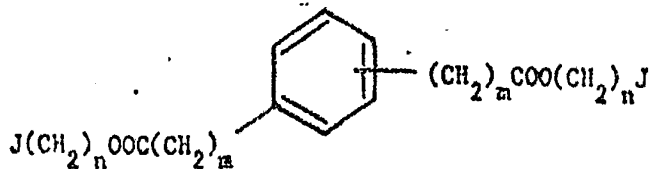


30

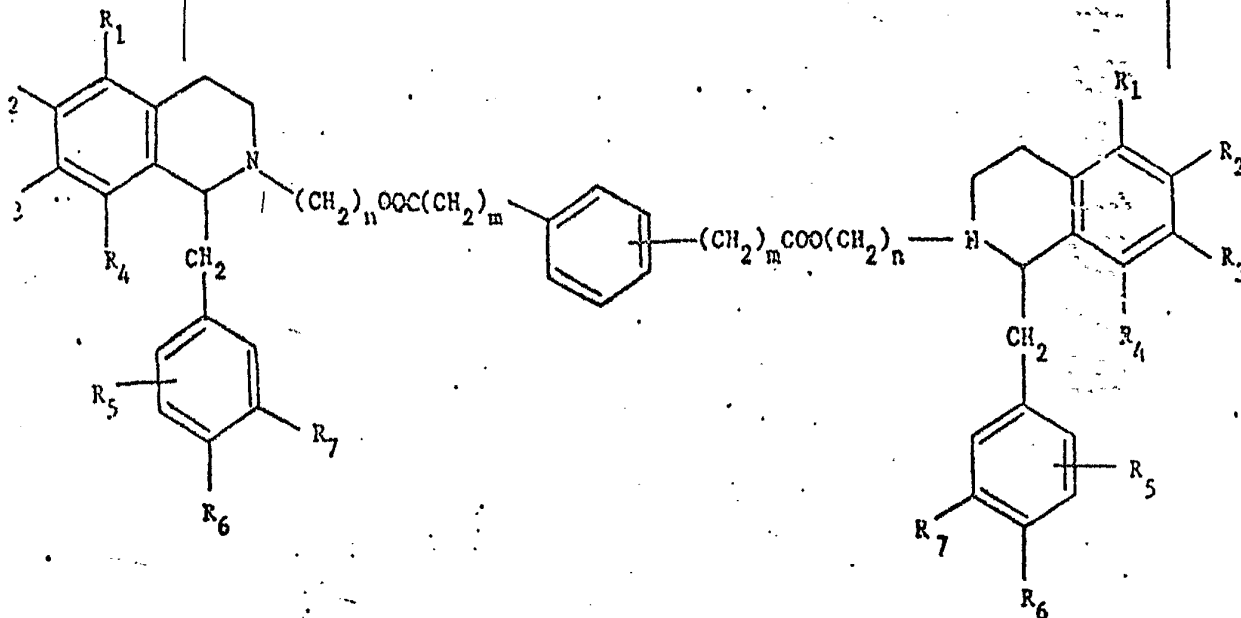
28088

en donde Y y cada uno de R_1 a R_7 tienen los mismos significados que en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula

5



en donde J es halógeno y m y n tienen los mismo significados que en la fórmula (I); o c) se alcoholiza la base diterciaria correspondiente de fórmula



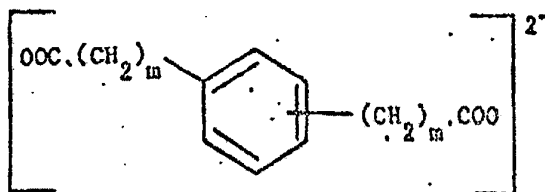
25

en donde n, m y cada uno de R_1 a R_7 tienen los mismos significados que en la fórmula (I), o la base monoterciaria correspondiente en la que el grupo Y es como se ha definido en la fórmula (I) se une a uno de los átomos de nitrógeno de isoquinolinio, con un agente de alcoholización apropiado, para introducir uno o dos grupos Y según sea apropiado.

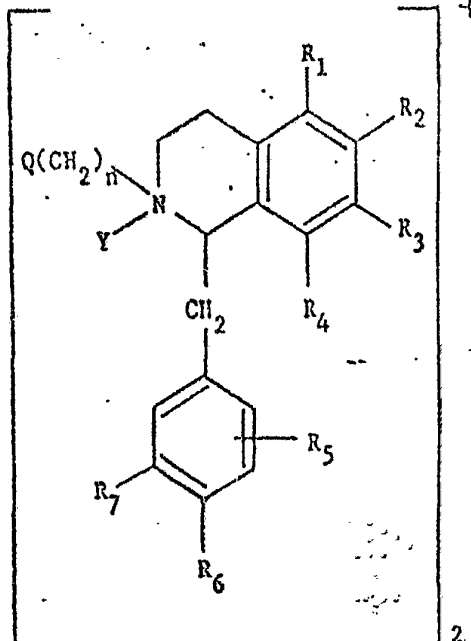
2a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1a, que comprende la transposición de una sal de fórmula

30

5



10



en donde cada uno de m , n , Y y R_1 a R_7 tienen el mismo significado que en la fórmula (I) y Q es halógeno.

3a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2a, en donde Q es cloro, bromo o yodo.

15

4a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2a o 3a, en donde Q es cloro.

5a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2a, 3a ó 4a, en donde se calienta la sal.

20

6a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 5a, en el que se emplea una temperatura de 90° a 140°C.

25

7a.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2a a 6a, en el que la sal se prepara haciendo reaccionar la sal de plata del anión con un haluro del catión.

8a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 7a, en el que el haluro es el bromuro.

30

9a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1a a), en el que Q es hidroxilo y Q' es carboxilo o uno de sus derivados reactivos.

10a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 9a, en el que el derivado reactivo es un haluro de ácido.

5 11a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 9a ó 10a, en el que el derivado reactivo es el cloruro de ácido.

12a.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 9a, 10a ú 11a, en el que se emplea un disolvente inerte.

10 13a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1a b), en el que J es yodo.

14a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 12a ó 13a, en el que se emplea un disolvente inerte.

15 15a.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1a b), 12a ó 14a, en el que los reaccionantes se calientan hasta la temperatura de reflujo del medio de reacción.

20 16a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1a c), en el que el agente de alcoholación es un éster reactivo derivado de un alcohol YOH.

17a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 16a, en el que el agente de alcoholación es un haluro de alcoholo.

25 18a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 16a ó 17a, en el que el agente de alcoholación es un bromuro de alcoholo, cloruro de alcoholo o yoduro de alcoholo.

30 19a.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1a c) y 16a a 18a, en el que se

emplea un disolvente inerte.

20a.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1a c) y 16a a 19a, en el que los reaccionantes se calientan hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

21a.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula (I) C está en posición para respecto a B.

22a.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) C está en posición meta respecto a B.

23a.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula (I) X es yoduro, mesilato, tosilato, bromuro, cloruro, sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, acetato o propionato.

24a.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula (I) $m = 2$, $n = 3$, Y es metilo, uno o dos de R_1 a R_4 son hidrógeno y los otros son metoxi y dos o tres de R_5 a R_7 son metoxi y cuando dos son metoxi el otro es hidrógeno.

25a.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula (I) $m = 2$, $n = 3$, Y es metilo, R_1 y R_4 son hidrógeno, R_2 y R_3 son metoxi y R_5 y R_6 y R_7 son metoxi en las posiciones 3, 4, 5 del anillo fenilo.

26.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula (I) $m = 2$, $n = 3$, Y es metilo, R_1 y R_4

son hidrógeno, R_2 y R_3 son metoxi, R_5 y R_6 son metoxi y R_7 es hidrógeno.

27a.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula (I) $m = 2$, $n = 3$, Y es metilo, R_1 es hidrógeno, R_4 es hidrógeno, R_5 y R_6 son metoxi y R_7 es hidrógeno o metoxi.

28a.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula (I) $m = 2$, $n = 3$, Y es metilo, R_1 , R_2 y R_3 son cada uno metoxi y R_4 es hidrógeno, R_7 es hidrógeno y R_5 es hidrógeno y R_6 y R_7 son metoxi en las posiciones 3 y 4 del anillo fenilo.

29a.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula (I) $m = 2$, $n = 3$, Y es metilo, R_1 , R_2 y R_3 son cada uno metoxi y R_4 es hidrógeno, R_5 , R_6 y R_7 son metoxi en las posiciones 3, 4 y 5 del anillo fenilo.

30a.- UN METODO PARA PREPARAR DERIVADOS DE SALES DE BENCIL-TETRAHIDROISOQUINOLINIO.

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

Esta memoria consta de cincuenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 04. SET. 1978

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder.