

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.

(19) ES (21) (22)	(11) NUMERO 477-257	(10) A1
	FECHA DE PRESENTACION 29-Enero-1.979	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 926.794	(32) FECHA 21-7-78	(33) PAIS E.U.A.
---	-----------------------	---------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION
 "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ISOQUINOLEINA"

(71) SOLICITANTE (S)
 THE MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL (Docket No. 32817 (X159))

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
 Fruit Street, Boston, Massachusetts 02114, Estados Unidos de América

(72) INVENTOR (ES)
 JOHN JOSEPH SAVARESE, RICHARD JOHN KITZ y SARA GINSBURG

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
 DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-71.034)

MCS/.

1 Antecedentes de la invención

En anestesia, los agentes de bloqueo neuromuscular se usan para dar una relajación muscular del esqueleto durante la cirugía y durante la intubación de la tráquea.

5 En general, se usan dos tipos de agentes de bloqueo neuromuscular, los no despolarizantes y los despolarizantes. Los agentes no despolarizantes incluyen d-tubocurarina, pancuronio, galamina, dialiltóxiferina y toxiferina.

10 Los agentes despolarizantes incluyen la succinilcolina y el decametonio. Todos los agentes no despolarizantes convencionales, cuando se usan para producir una relajación muscular del esqueleto en cirugía, tienen una larga duración de su acción, por ej. de 60 a 180 minutos, en el hombre. Los agentes despolarizantes, por el contrario,
15 dan una relajación muscular, a las dosis usadas normalmente para cirugía, que es de menor duración que la acción de los agentes no despolarizantes.

Por ejemplo, la succinilcolina da una corta duración de su acción, de alrededor de 5 a 15 minutos, mientras que el decametonio da alrededor de 20 a 40 minutos de
20 duración de la relajación de los músculos. Que sepan los autores de la invención, no se dispone usualmente de ningún agente no despolarizante aprobado para uso clínico que tenga una acción de duración intermedia. Tal como se entiende aquí, una duración intermedia de la acción se define como la de alrededor de 15 a 30 minutos en gatos y
25 monos.

La larga duración de la acción de los agentes no despolarizantes es inaceptable en muchos procedimientos
30 quirúrgicos que tardan menos de una hora, porque el pacien-

1 te no se recupera en general plenamente de sus efectos,
por ej. el paciente puede ser incapaz de respirar adecua-
damente por sí mismo.

5 Todos los agentes no despolarizantes tienen efec-
tos secundarios inherentes. Por ejemplo, la galamina y el
pancuronio, pueden causar taquicardia, y la d-tubocurari-
na y la dialiltoxiferina pueden causar hipotensión. Aun-
que tales fármacos pueden antagonizarse farmacológicamen-
te con agentes anticolinesterasa, esto necesita evidente-
10 mente la administración de un segundo fármaco, que a su
vez puede tener sus propios efectos secundarios, por ej.
bradicardia, espasmo intestinal y broncorrea. Así pues,
para obviar los efectos secundarios antedichos de los agen-
tes anticolinesterasa, ha de darse también un tercer fár-
15 maco anticolinérgico, por ej. atropina.

Que sepan los autores de la invención, los agen-
tes despolarizantes no tienen ningún antagonista farmaco-
lógico. Aunque en la mayoría de los casos no hay ninguna
necesidad de invertir los efectos de los agentes despola-
20 rizantes, en ciertos pacientes los efectos son muy prolon-
gados por el metabolismo anormal que el paciente hace del
agente.

Es sabido también que los agentes despolarizan-
tes, debido al modo de acción que causa inicialmente una
25 contracción de los músculos de esqueleto y una estimula-
ción de los músculos lisos, causan los siguientes efectos
secundarios en ciertos casos: mayor tensión intraocular
e intragástrica, arritmias cardíacas, pérdida de potasio,
y dolor muscular. Estos efectos secundarios causados por
30 los agentes despolarizantes no son causados por los agen-

1 tes no despolarizantes. Por lo tanto, es claramente evi-
dente que se necesita un nuevo agente bloqueante neuro-
muscular que tenga los relativamente pocos efectos secun-
darios y la reversibilidad de los agentes no despolarizan-
5 tes, pero que sea de una duración de su acción considera-
blemente más corta, es decir intermedia. Actualmente no
hay en uso clínico un medicamento tal.

Ha de entenderse que aunque los agentes no des-
polarizantes tienen generalmente pocos efectos secundarios
10 la galamina y el pancuronio pueden causar taquicardia, y
la d-tubocurarina y la dialiltóxiferina pueden causar hi-
potensión. Sorprendentemente, también los compuestos de
esta invención se muestran exentos de estos efectos secun-
darios en las dosis anticipadas que se usan clínicamente
15 en ensayos que se están haciendo ahora. Puede hacerse re-
ferencia al texto de "The Pharmacological Basis of Thera-
peutics", quinta edición, editado por Louis S. Goodman y
Alfred Gilman, publicado por The McMillan Co., registra-
do en 1975, capítulo 28, autor George B. Koelle, para una
20 descripción adicional de agentes de bloqueo neuromuscular.

También ha de hacerse referencia a los siguientes
artículos: "Neuromuscular Blocking Activity of a New Se-
ries of Quaternary N-Substituted Choline Esters", Bri-
tish Journal of Pharmacology, Septiembre 1971, vol. 43,
25 nº 1, p. 107.

"The Pharmacology of New Short Acting Nondepo-
larizing Ester Neuromuscular Blocking Agents: Clinical
Implications", publicado en Anesthesia and Analgesia...
Current Researches, Vol. 52, nº 6, p. 982, nov-dic. 1973.

"Potential Clinical Uses of Short-Acting Non-

1 -depolarizing Neuromuscular-Blocking Agents as Predicted
from Animal Experiments", publicado en Anesthesia and Anal-
gesia ... Current Researches, Vol 54, n.º 5, sept-oct 1974.

5 "Patente de los EE.UU. n.º 3.491.099", para ver
una descripción adicional de agentes de bloqueo neuromus-
cular, y

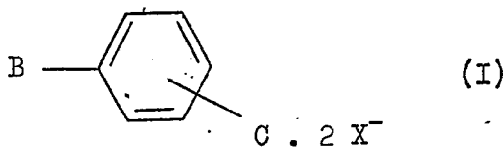
"Does Clinical Anesthesia Need New Neuromuscular
Blocking Agents" , publicado en Anesthesiology, Vol. 42,
n.º 3, marzo de 1975, p. 236.

10 Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona nuevos y mejo-
rados agentes de bloque neuromuscular, a veces llamados
relajantes musculares, en los que se combina un modo de
acción no despolarizante con la duración intermedia de ac-
15 ción y la reversibilidad necesarias para satisfacer mejo-
res requerimientos clínicos para uso en cirugía.

Los agentes bloqueantes neuromusculares reversi-
bles de duración intermedia tienen la fórmula (I)

20



25

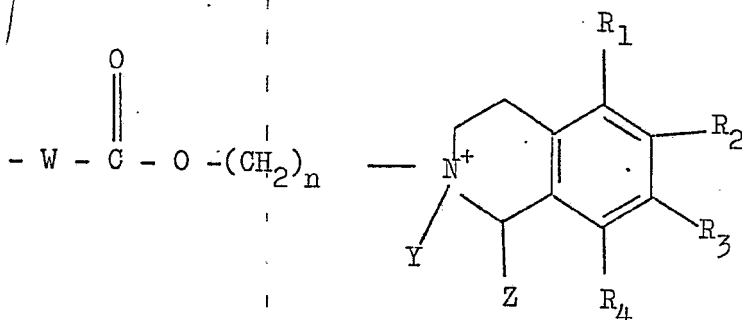
donde B y C están preferiblemente en posición para o pueden
estar en meta, y son individualmente

30

21092

1

5



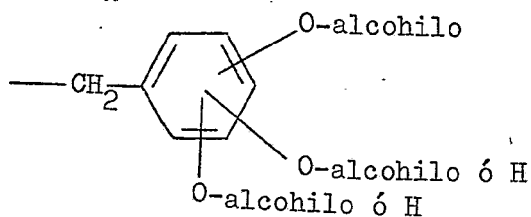
10

donde W es CH_2 ó $\text{CH} = \text{CH}$,

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno o alcoxilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, y preferiblemente metoxi, Y es alcoholo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y preferiblemente metilo, Z es hidrógeno, alcoholo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, o

15

20

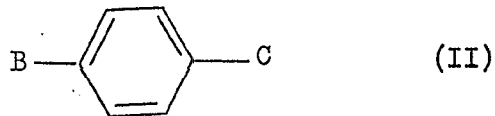


donde ALCOHILO tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y donde preferiblemente el O - ALCOHILO está en las posiciones 2, 3, 4 ó 5, tal como 4-metoxi-bencilo, y lo más preferible es que sea 3,4-dimetoxi bencilo o 3,4,5-trimetoxibencilo, n es 2, 3 ó 4, y lo más preferible es que sea 2 ó 3, siempre que al menos uno de los R_1 a R_4 sea alcoxi inferior, y lo más preferiblemente cuando R_1 y R_4 son hidrógeno y R_2 y R_3 son metoxi y X es un anión farmacéuticamente aceptable.

30

1 En lo anterior, alcoholo de 1 a 4 átomos de car-
 bono significa que incluye alcoholo de cadena ramificada
 o recta (por ej. metilo, etilo, propilo, butilo, etc) y
 5 alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono significa que incluye
 metoxi, etoxi, propoxi y butoxi. De los compuestos de la
 invención, los más preferidos son los compuestos de fórmu-
 la II

10



15

donde B y C son como se han definido antes, siendo
 W es CH_2 ó $\text{CH}=\text{CH}$,
 n es 3, Y es metilo y Z es 3,4-dimetoxi-bencilo ó 3,4,5-
 -trimetoxi-bencilo, R_1 y R_4 son hidrógeno, y R_2 y R_3 son
 metoxi.

20

De los compuestos de interés especial se citan
 los siguientes, con las sustituciones que se indican a
 continuación, basadas en la estructura de la fórmula II,
 y que se identifican como sigue:

25

(KK-100), n es 3, Y es metilo, W es CH_2 , R_1 y
 R_4 son hidrógeno, R_2 y R_3 son metoxi y Z es 3,4-dimetoxi-
 bencilo;

(LL46), n es 3, Y es metilo, W es CH_2 , R_1 y R_4
 son hidrógeno, R_2 y R_3 son metoxi y Z es 3,4,5-trimetoxi-
 bencilo;

30

(HH109), n es 3, Y es metilo, W es $\text{CH}=\text{CH}$, R_1
 y R_4 son hidrógeno, R_2 y R_3 son metoxi y Z es 3,4,5-trime-
 toxibencilo, donde B está en posición para con respecto a

1 C, y (LL39) donde los sustituyentes son los mismos que en (HH109) y B está en posición meta con respecto a C.

(GG195) n es 3, Y es metilo, W es CH=CH, R₁ y R₄ son hidrógeno, R₂ y R₃ son metoxi, y Z es 3,4-dimetoxibencilo.

5 Los compuestos citados específicamente antes son los más preferidos como compuestos de duración intermedia, porque tienen velocidades de hidrólisis relativamente bajas pero aún medibles que los distinguen de los
10 agentes de bloqueo neuromuscular de acción corta. Los compuestos en los que W es CH=CH son los más preferidos tanto por su actividad como por sus pocos efectos secundarios, y, más particularmente los compuestos (HH109) y (LL39) son con mucho los mejores en este momento, ya que
15 muestran los menores efectos secundarios y tienen una potencia muy alta.

De los aniones de la invención, los siguientes son ejemplos de los que son adecuados: yoduro, mesilato, tosilato, bromuro, benzenosulfonato, nitrobenzenosulfonato, naftilensulfonato, cloruro, sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, acetato y propionato. Los aniones mesilato y cloruro son los más preferidos por la solubilidad de la
20 sal preparada de los mismos en agua. Como la actividad está en la porción del catión del compuesto, la naturaleza del anión no es importante siempre que sea farmacéuticamente aceptable.

25 Los compuestos de fórmula I ó II se usan como agentes de bloqueo neuromuscular en conjunción con la cirugía o para la intubación de la tráquea, por administración parenteral convencional, por ej. por administración
30

1 intramuscular o intravenosa en solución. Los compuestos
de la presente invención mostrados en las fórmulas I ó II
se administran a pacientes tales como monos y seres huma-
5 nos, y otros mamíferos, para conseguir un bloqueo neuro-
muscular. La dosificación para cada tipo de paciente va-
riará por las peculiaridades de la especie, pero una can-
tidad o dosificación intravenosa adecuada de los compues-
tos de fórmula I ó II para un mono sería de 0,05 a 0,8
10 mg/kg de peso corporal, y para un ser humano de 0,05 a
0,8 mg/kg de peso corporal, y lo más preferiblemente de
0,1 a 0,5 mg/kg de peso corporal, basándose lo anterior
en el peso del catión que es el ingrediente activo.

Los compuestos de esta invención se readminis-
trarán normalmente cada 15 a 30 minutos después de la
15 administración inicial, o se darán en forma de adminis-
tración lenta continua, dependiendo del tiempo que se de-
see de bloqueo muscular, y según determine el anestesi-
sta y el cirujano a cargo del paciente. Los compuestos de es-
ta invención son reversibles usando agentes anticolinés-
20 terasa convencionales, tales como la neostigmina y el adro-
fonio, y parecen evitar los efectos secundarios asociados
a los agentes despolarizantes.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula I ó II
son útiles para producir una duración intermedia del blo-
25 queo neuromuscular, y la presente invención proporciona un
método de producir tal bloqueo en mamíferos, por ej. el
hombre o el mono, inyectando por vía intravenosa una do-
sis de 0,05 a 0,8 mg/kg al mamífero.

Los compuestos pueden presentarse en una formu-
30 lación farmacéutica para administración parenteral. La

1 - formulación puede ser una solución o emulsión acuosa o no
acuosa en un líquido o una mezcla de líquidos farmacéuti-
camente aceptable, que puede contener agentes bacteriostá-
ticos, antioxidantes, tampones, agentes espesantes, agen-
5 tes de suspensión u otros aditivos farmacéuticamente acep-
tables.

Tales formulaciones se presentan normalmente en
formas de dosificación unitaria tales como ampollas o dis-
positivos de inyección desechables, o en formas de dosis
10 múltiples tales como un frasco, del que puede retirarse la
dosis apropiada. Todas estas formulaciones han de hacerse
estériles.

Los compuestos de esta invención pueden presen-
tarse en forma de polvo, por ej. en forma de dosis unita-
15 ria en una ampolla cerrada herméticamente a la que se pue-
de añadir agua estéril por medio de una aguja. Una dosis
unitaria adecuada para lograr un bloqueo neuromuscular en
mamíferos, por ej. seres humanos o monos, es de alrededor
de 1 mg a 100 mg, y lo más preferible, de 3 a 50 mg.

20 Así pues, una preparación parenteral farmacéuti-
ca adecuada contendrá preferiblemente de 20 a 100 mg de
los compuestos de fórmulas I ó II de esta invención en so-
lución. Una formulación farmacéutica puede contener conve-
nientemente de 5 a 400 mg, preferiblemente de 10 a 400 mg,
25 y lo más preferiblemente de 5 a 200 mg, de los compuestos
de esta invención. Una formulación sencilla y preferida es
una solución del compuesto de fórmula I ó II en agua, que
puede prepararse simplemente disolviendo el compuesto en
agua pura, es decir exenta de hidrógeno, previamente este-
30 rilizada, en condiciones asépticas, y esterilizando la so-

1 lución.

El compuesto de fórmula I ó II puede administrarse además en forma de una infusión de una solución de dextrosa o una solución salina, por ej. solución de Ringer.

5 Los compuestos (fórmulas I ó II) de esta invención pueden prepararse por los métodos siguientes:

Método 1

10 Se preparan tetrahidroisoquinoleínas apropiadamente sustituidas, del modo usual, a partir de feniletilaminas y ácidos fenilacéticos adecuadamente sustituidos, por la reacción de Bischler-Napieralski. La tetrahidroisoquinoleína terciaria se cuaternariza con un α -bromo- ω -cloro, α -yodo- ω -cloro, ó α -yodo- ω -bromo-alcano apropiado. El halogenuro de N-metil,N-(ω -haloalcohol)tetra-

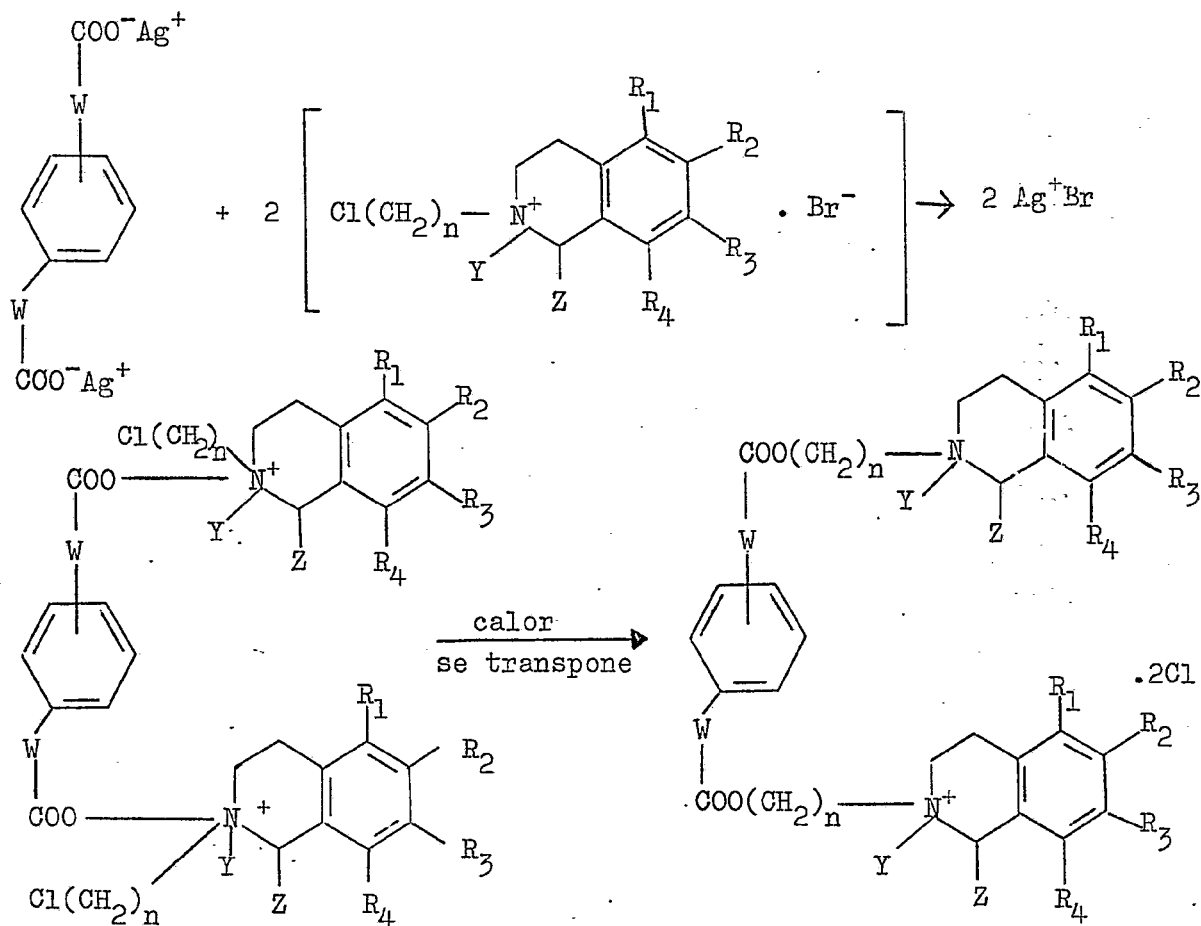
15 hidroisoquinolinio resultante se hierve en agua con la sal de plata del ácido dicarboxílico adecuado, produciendo bromuro de plata y la sal de isoquinolinio del ácido. Esta sal se transpone al correspondiente éster por calentamiento; por ejemplo, la reacción general usando α -bromo- ω -cloro-

20 -alcano se ilustra como sigue:

25

30

1



25

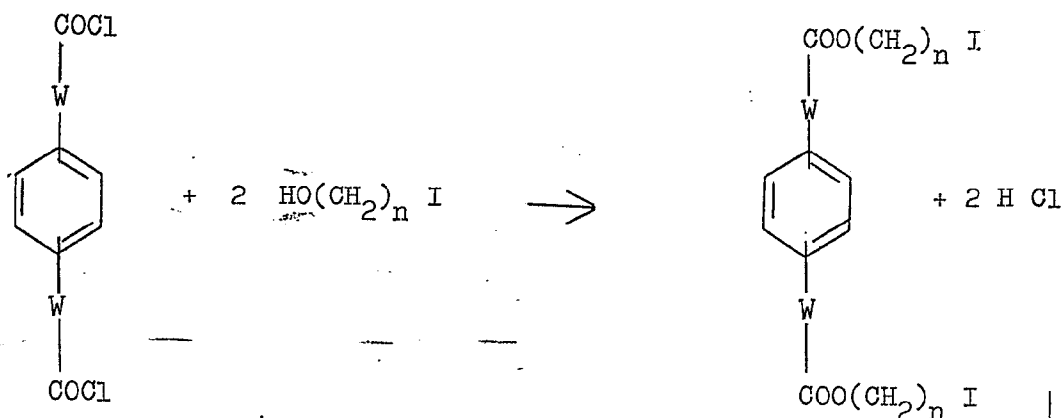
donde $W = \text{CH}_2$ ó $\text{CH}=\text{CH}$, y n , Y , Z y R_1 a R_4 son como se han definido anteriormente. Otras sales se preparan haciendo reaccionar de modo convencional la sal diclorada, en una reacción de intercambio de iones, con una sal apropiada del anión deseado, por ej. mesilato de plata, tosilato de plata, etc.

30

21029

1 Método 2

Se prepara el bis-cloruro de ácido de un ácido fenilendicarboxílico adecuado del modo usual, por tratamiento del ácido con cloruro de tionilo. El cloruro del ácido se esterifica con un α -hidroxi- ω -yodoalcano adecuado, produciendo el éster de fenilen-diacil-bis- ω -yodoalcoholo deseado:



20

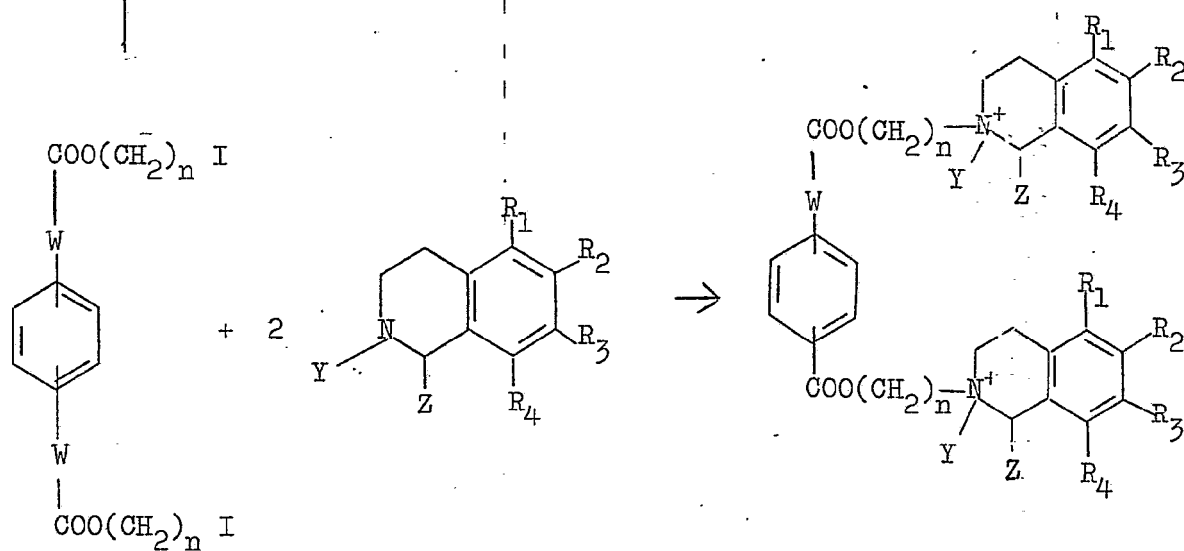
25

El éster diyodado se somete a reflujo con un exceso, por ej. de dos moles, de una tetrahydroisoquinoleína apropiada, preparada del modo típico por la reacción de Bischler-Napieralski descrita en el Método I. Se obtiene el diyoduro (disal) de bis-tetrahydroisoquinolinio deseado.

30

21029

1



20

donde W es CH_2 ó $\text{CH}=\text{CH}$ y n , Y , Z y R_1 a R_4 son como se han definido antes. Las sales deseadas se preparan después en una reacción convencional de cambio de iones, como se ha descrito en el Método I.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Las temperaturas son en grados centígrados.

EJEMPLO 1

25

Preparación de dicloruro de p-fenilen-3,3'-diacrilato de bis- $\left[\text{N-metil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolinio} \right]$ propilo (HH109).

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

30

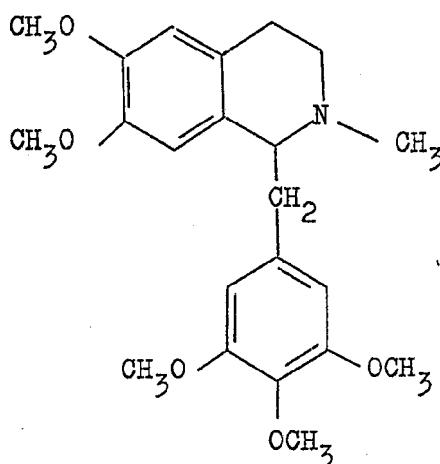
1	ácido p-fenilen-diacrílico, 4,4 g	=	40 meq
	H ₂ O		60 ml
	KOH 1N		40 ml

5 La mezcla se calienta hasta ebullición y, si es necesario, se ajusta el pH a 7,0 con el mismo ácido. Se añade 6,8 g = 40 mM de AgNO₃ a la disolución caliente amarilla. Inmediatamente se forma un precipitado denso. La mezcla se enfría y se filtra, y la torta del filtro se lava con agua, se filtra de nuevo y se seca. Rendimiento =

10 cuantitativo. El producto es un polvo amorfo ligeramente coloreado. Se pulveriza para su uso en la operación siguiente.

2. Preparación de 5'-metoxilaudanosina

15



20

25

Se calientan conjuntamente 3,4-dimetoxifeniletilamina y ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético, a 165-190°C en un matraz, hasta que cesa el burbujeo de agua. El producto, 3,4,5-trimetoxibencilacetilhomoveratrilamina, se recristaliza en metanol. Rendimiento = 80%. P. de f. = 94°C.

30

3,9 g (10 mM) de 3,4,5-trimetoxibencilacetilho-

21029

1 moveratrilamina se someten a reflujo en 15 ml de tolueno,
junto con 5 ml de POCl_3 durante 2 horas. Los semisólidos
sedimentados se separan cuidadosamente (exceso de POCl_3 !)
y la base libre se desprende añadiendo exceso de NaOH, y
5 se extrae con benceno. El producto 6,7-dimetoxi-1-(3',4',
5'-trimetoxibencil) 3,4-dihidroisoquinoleína, se somete a
reflujo en acetona o benceno con un exceso de yoduro de
metilo. Precipita la sal cuaternaria, yoduro de 6,7-dime-
til-1-(3',4',5'-trimetoxibencil)-2-metil-3,4-dihidroiso-
10 quinolinio. P. de f. = 224°C.

1,0 g (10 mM) de yoduro de 6,7-dimetoxi-1-(3',
4',5'-trimetoxibencil)-2-metil 3,4-dihidroxiquinolinio se
disuelve en 80 ml de H_2O y 16 ml de HCl concentrado. Se
añade zinc en polvo (1,1 g), en pequeñas porciones, a la
15 solución agitada hirviendo. El color amarillo desaparece
(tiempo de reacción 15-20 minutos). La mezcla se filtra en
caliente para separar algo de zinc que no ha reaccionado,
y se hace alcalina con NaOH concentrada. No es práctico
filtrar el hidróxido de zinc parcialmente precipitado, de
20 modo que, para evitar emulsiones, toda la mezcla se agita
cuidadosamente con cloroformo. El residuo de la solución
en cloroformo se redisuelve en éter y los materiales inso-
lubles en éter se separan por filtración. El residuo en
éter no cristaliza por reposo. Esta amina es un material
25 gomoso que endurece al reposar. La amina bruta se usa en
la operación siguiente.

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

Se disuelven 1,4 g = 4 mM de 5'-metoxilaudanosina
30 en 8 ml de dimetilformamida calentando ligeramente. Se aña-

1 de 1-bromo-3-cloropropano, 1,2 g (alrededor de 100% de ex-
ceso) y la mezcla se deja 5 días a temperatura ambiente.
(A veces, parte de la 5'-metoxilaudanosina que no ha reac-
cionado cristaliza, pero finalmente se redisuelve).

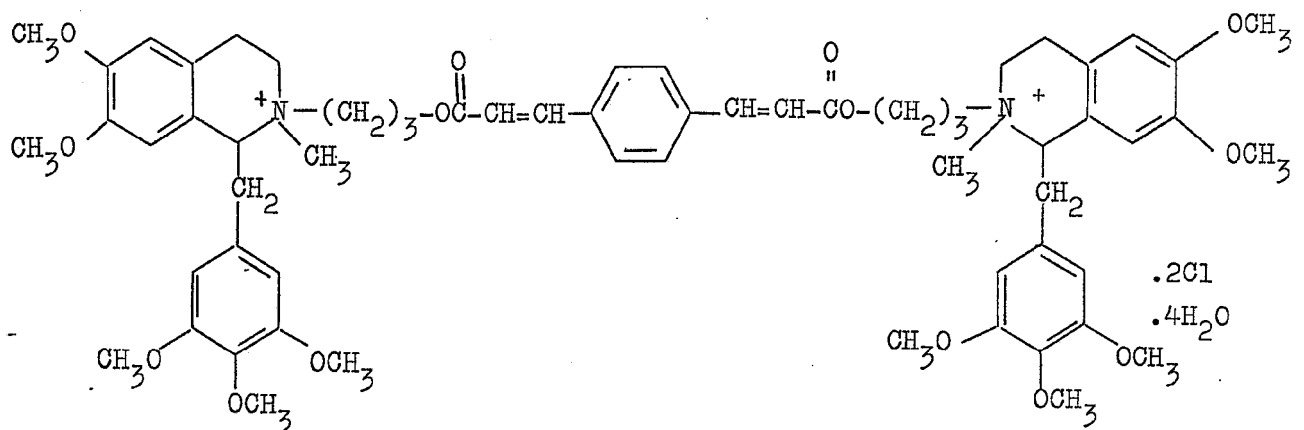
5 La disolución naranja-rojiza se trata con una
gran cantidad de éter, y la sal cuaternaria gomosa preci-
pitada se decanta y se pone en suspensión en nuevo éter.
Después de reposar en éter durante el día, se obtienen só-
lidos de bajo punto de fusión. Rendimiento = 1,6 g; alre-
dedor del 80% del teórico.

10

4. Preparación de diéster p-fenilendiacrílico de N-propil-
-5'-metoxilaudanosina (HH109)

(Formación de éster de Horenstein-Pahlicke).

15



30

21029

HH-109

1	Bromuro de N-(3-cloropropil)-5'-metoxilauda- nosinio,	2,1 g = 4 mM
	p-fenilen-diacrilato de plata	0,85 g = 4 mM
	H ₂ O	alrededor de 150 ml.

5 La mezcla se hierve en un vaso abierto durante unos 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 enseguida y la

10 solución acuosa se evapora hasta sequedad en una bandeja grande sobre un baño de vapor. Se calienta continuamente el residuo durante unas 2 horas, tras lo cual la reestructuración al éster es completa.

15 El residuo amorfo se hierve con isopropanodiol (unos 40 ml) y se filtra en caliente para eliminar algunas impurezas mecánicas en trazas. Precipitan gomas del filtra-
do a temperatura ambiente, y la precipitación se completa a unos -3°C durante la noche. El líquido que sobrenada se decanta y el material se pone en suspensión en acetato de

20 etilo dos veces.

Ahora la goma es semisólida y puede filtrarse. Después de un secado cuidadoso a 75°C las gomas se transforman en sólidos. En esta etapa probablemente conservan aún agua en grados variables. Producción. 1,0 g (alrededor

25 del 40%). Los rendimientos varían de un lote a otro. P. de f. = 90-110°C (descompone).

EJEMPLO 2

Preparación de dicloruro de p-fenilen-3,3'-diacetato de
bis-3- \int N-metil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)
6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinoli-

1

nio 7propilo. (LL46)

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

ácido p-fenilen diacético 4,4 g = 40 meq.
comprado de Aldrich

5

H₂O 60 ml

KOH 1N 40 ml

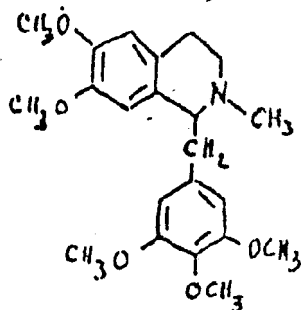
10

La mezcla se calienta hasta ebullición, y si es necesario el pH se ajusta a 7,0 con el mismo ácido. Se añade de AgNO₃, 6,8 g = 40 mM, a la solución caliente amarilla. Inmediatamente se forma un precipitado denso. La mezcla se enfría y se filtra y la torta del filtro se lava con agua, se filtra de nuevo y se seca. Rendimiento = cuantitativo. El producto es un polvo amorfo, ligeramente coloreado. Se pulveriza para uso en la operación siguiente.

15

2. Preparación de 5'-metoxilaudanosina.

20



25

30

Se calientan conjuntamente 3,4-dimetoxifeniletil amina y ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético a 165-190°C en un matraz, hasta que cesa el burbujeo de agua. El producto,

1 3,4,5-trimetoxibencilacetilhomoveratrilamina, se recristaliza en metanol. Rendimiento = 90%, P. de f. = 94°C.

5 3,9 g (10 mM) de 3,4,5-trimetoxibencilacetilhomoveratrilamina se someten a reflujo en 15 ml de tolueno, junto con 5 ml de POCl_3 durante 2 horas. Los semisólidos sedimentados se separan cuidadosamente (exceso de POCl_3 !) y la base libre queda en libertad añadiendo exceso de NaOH y se somete a extracción con benceno. El producto, 6,7-dimetoxi-1-(3',4',5'-trimetoxibencil)-3,4-dihidroisoquinoleína, se somete 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°C.

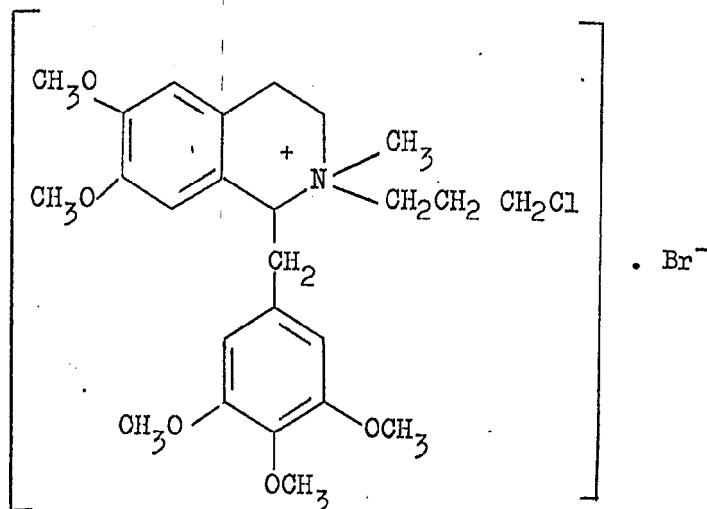
10 1 g (10 mM) de yoduro de 6,7-dimetoxi-1-(3',4',5'-trimetoxibencil)-2-metil-3,4-dihidroisoquinolinio se disuelven en 80 ml de H_2O y 16 ml de HCl concentrado. Se añade zinc en polvo (1,1 g) en pequeñas porciones a la solución agitada hirviendo. El color amarillo desaparece (tiempo de reacción 15-20 minutos). La mezcla se filtra en caliente para eliminar algo de zinc que no ha reaccionado, y se hace alcalina con NaOH concentrado. No es práctico filtrar el hidróxido de zinc parcialmente precipitado, de modo que para evitar emulsiones, toda la mezcla se agita cuidadosamente con cloroformo. El residuo de la solución en cloroformo se redisuelve en éter, y las sustancias insolubles en éter se separan por filtración. El residuo en éter no cristaliza por reposo. Esta amina es un material gomoso que endurece al reposar. La amina bruta se usa en la operación siguiente.

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

1 laudanosinio.

5

10



15

Se disuelve 5'-metoxilaudanosina, 1,4 g = 4 mM, en 8 ml de dimetilformamida, calentando ligeramente. Se añade 1-bromo-3-cloropropano, 1,2 g (alrededor de 100% de exceso) y la mezcla se deja a temperatura ambiente durante 5 días. (A veces cristaliza parte de la laudanosina que no ha reaccionado, pero finalmente se redissuelve).

20

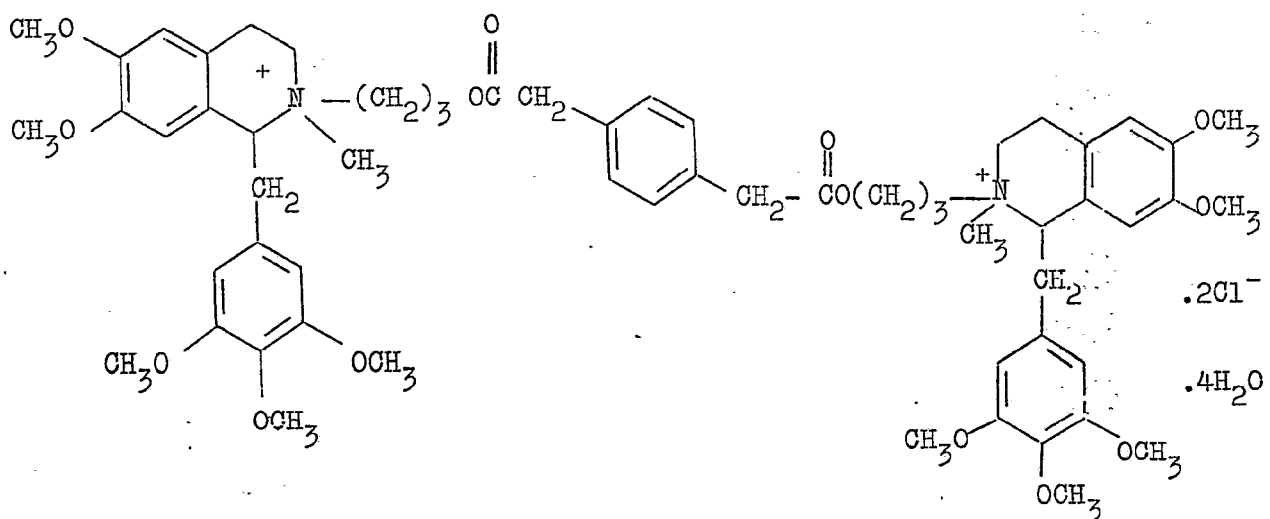
La solución naranja rojiza se trata con una gran cantidad de éter, y la sal cuaternaria gomosa precipitada se decanta y se pone en suspensión en éter de nueva aportación. Después de reposar en éter durante 1 día se obtienen sólidos de bajo punto de fusión. Producción = 1,6 g, alrededor del 80% del rendimiento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

25

4. Preparación de diéster p-fenilen-diacético de N-propil-5'-metoxilaudanosina (LL46)
(Formación de éster Horenstein-Pahlicke)

21029

1



(LL46)

20

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

2,1 g = 4 mM

p-fenileno-diacetato de plata

0,85 g = 4 mM

H₂O

alrededor de 150 ml.

25

La mezcla se hierve en un vaso abierto durante unos 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 enseguida y la solución acuosa se evapora hasta sequedad en una bandeja grande sobre un baño de vapor. Se continúa el calentamiento del residuo durante unas 2 horas, tras lo cual la

30

21029

1 transposición al éster es completa.

El residuo amorfo se hierve con isopropanodiol (unos 10 ml) y se separan por filtración en caliente algunas impurezas mecánicas en trazas. Precipitan gomas a partir del filtrado a temperatura ambiente, y la precipitación se completa a alrededor de -3°C durante la noche. El líquido que sobrenada se decanta y el material se pone en suspensión en acetato de etilo dos veces. Ahora la goma es semisólida y puede separarse por filtración. Después de un secado cuidadoso a 75°C las gomas se hacen sólidas. En esta etapa probablemente conservan aún agua en diversas proporciones. Producción = 1,0 g (alrededor del 40%). Los rendimientos varían de lote a lote. P. de f. = $80-90^{\circ}\text{C}$ (se descompone).

15 EJEMPLO 3

Preparación de dicloruro de p-fenilen-3,3'-diacrilato de bis-3- $\left[\text{N-metil-1-(3,4-dimetoxibencil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio} \right] \text{propilo}$. (GG195).

20 1. Preparación de p-fenilen-diacrilato de plata.

ácido p-fenilen-diacrílico comprado de Aldrich	4,4 g = 40 meq.
H ₂ O	60 ml
KOH 1N	40 ml

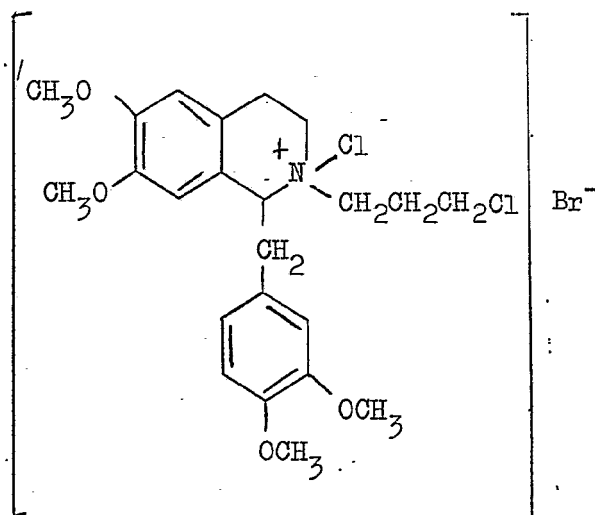
La mezcla se calienta hasta ebullición, y si es necesario el pH se ajusta a 7,0 con el mismo ácido. Se añade AgNO₃, 6,8 g = 40 mM, a la solución amarilla caliente. Inmediatamente se forma un precipitado denso. La mezcla se enfría y se filtra, y la torta de filtración se lava con agua, se filtra de nuevo y se seca. Rendimiento = cuantitativo. El producto es un polvo amorfo ligeramente coloreado.

1 Se pulveriza para su uso en la operación siguiente.

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

5

10



15

Se disuelve laudanosina (Aldrich), 1,4 g = 4 mM, en 8 ml de dimetilformamida calentando ligeramente. Se añade 1-bromo-3-cloropropano, 1,2 g (alrededor de 100% de exceso) y la mezcla se deja a temperatura ambiente durante 5 días. A veces cristaliza parte de la laudanosina que no ha reaccionado, pero finalmente se redisuelve).

20

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

25

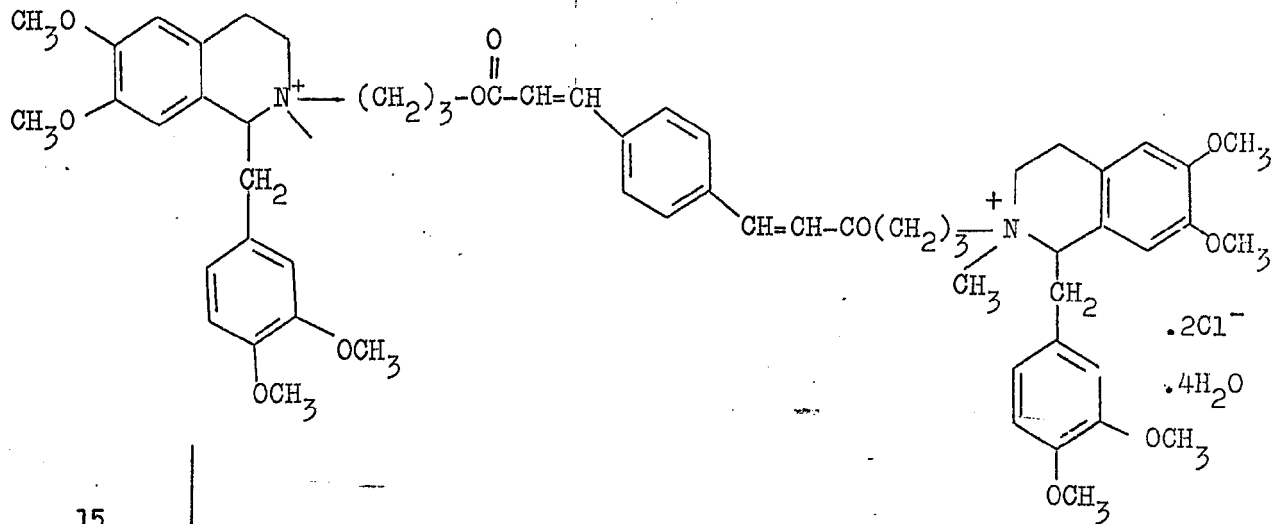
3. Preparación de diéster p-fenilen-diacrílico de N-propil-laudanosina (GG195)

(Formación de éster de Horenstein-Pahlicke)

30

1

5



15

(GG195)

Bromuro de N-(3-cloropropil)laudanósino, 2,1 g = 4 mM
 p-fenilén-diacrilato de plata 0,85 g = 4 mM
 H₂O alrededor de 150 ml

20

La mezcla se hierve en un vaso abierto durante unos 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 enseguida y la disolución acuosa se evapora hasta sequedad en una gran bandeja sobre un baño de vapor. Se continúa el calentamiento del residuo durante unas 2 horas; tras lo cual la transposición al éster es completa.

25

30

El residuo amorfo se hierve en isopropanol (unos

21029

1 40 ml) y se filtra en caliente para separar algunas impu-
 rezas mecánicas en trazas. Del filtrado precipitan gomas
 a temperatura ambiente, y la precipitación se completa a
 unos -3°C durante la noche. El líquido que sobrenada se
 5 decanta y el material se pone en suspensión dos veces en
 acetato de etilo. Ahora la goma es semisólida y puede se-
 pararse por filtración. Después de un secado cuidadoso a
 75 $^{\circ}\text{C}$, las gomas se hacen sólidas. En esta etapa aún conser-
 van probablemente agua en diversas proporciones. Rendimien-
 10 to = 1,0 g (alrededor del 40%). Los rendimientos varían de
 un lote a otro. P. de f. = 90-110 $^{\circ}\text{C}$ (se descompone)

EJEMPLO 4

Preparación de dicloruro de p-fenilen-3,3'-diacetato de
 bis-3-[N-metil-1-(3,4-dimetoxibencil)-6,7-
 15 -dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolinio]-
 -propilo. (KK100)

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

ácido p-fenilen-diacético 4,4 g = 40 meq
 comprado a Aldrich

H₂O 60 ml

KOH 1N 40 ml

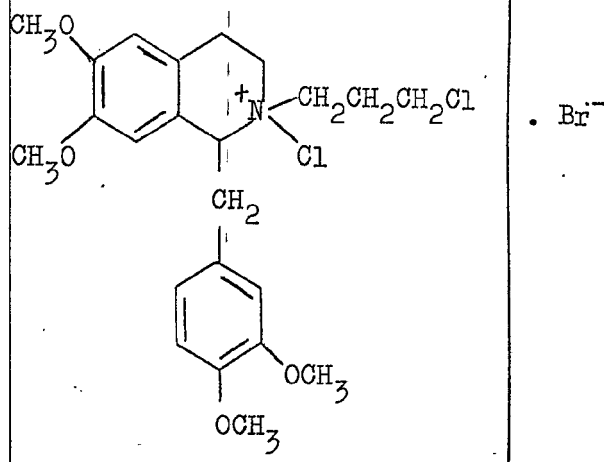
20 La mezcla se calienta hasta ebullición, y si es
 necesario el pH se ajusta a 7,0 con el mismo ácido. Se aña-
 den 6,8 g = 40 mM de AgNO₃ a la solución amarilla caliente.
 25 Inmediatamente se forma un precipitado denso. La mezcla se
 enfría y se filtra y la torta de filtración se lava con
 agua, se filtra de nuevo y se seca. Rendimiento = cuantita-
 tivo. El producto es un polvo amorfo ligeramente coloreado.
 Se pulveriza para uso en la operación siguiente.

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

1

5

10



15

Se disuelve laudanosina (Aldrich), 1,4 g = 4 mM en 8 ml de dimetilformamida, calentando ligeramente. Se añaden 1,2 g (alrededor de 100% de exceso) de 1-bromo-3-cloropropano, y la mezcla se deja a temperatura ambiente 5 días. (A veces cristaliza parte de laudanosina que no ha reaccionado, pero finalmente se disuelve de nuevo).

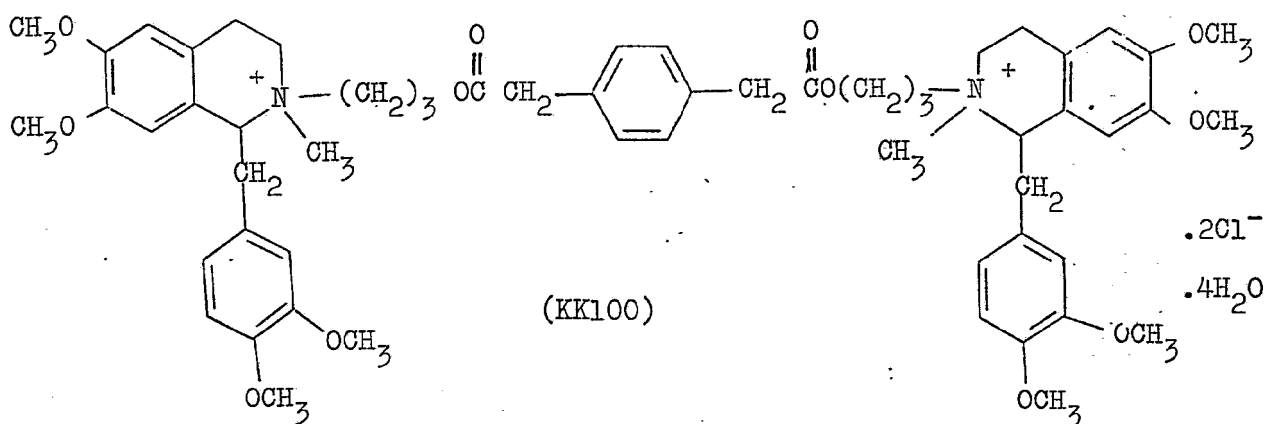
20

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

25

3. Preparación de diéster p-fenilen-diacético de N-propil-laudanosina (KK100)
(Formación de éster Horenstein-Pahlicke)

1



Bromuro de N-(3-cloropropil)laudanosinio, 2,1 g = 4 mM

p-fenilen-diacetato de plata 0,85 g = 4 mM

H₂O

alrededor de 150 ml

20

La mezcla se hierve en un vaso abierto durante unos 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 enseguida y la solución acuosa se evapora hasta sequedad en una

25

bandeja grande sobre un baño de vapor. Se continúa el calentamiento del residuo durante unas 2 horas, tras lo cual la transposición al éster es completa.

30

El residuo amorfo se hierve con isopropanol (unos 40 ml) y se filtra en caliente para separar algunas impurezas mecánicas en trazas. Precipitan gomas del filtrado

1 a temperatura ambiente, y la precipitación se completa
a unos -3°C durante una noche. Se decanta el líquido que
sobrenada y el material se pone en suspensión en acetato
de etilo dos veces. Ahora la goma es semisólida y puede
5 separarse por filtración. Después de un secado cuidadoso
a 75°C las gomas se hacen sólidas. En esta etapa aún con-
servan probablemente agua en proporciones diversas. Rendi-
miento = 1,0 g (alrededor del 40%). Los rendimientos varían
de un lote a otro. P. de f. = $80-90^{\circ}\text{C}$ (se descompone).

10

EJEMPLO 5

Formulación farmacéutica.— Se disuelve (HH109) en agua pa-
ra inyección hasta una concentración de 5 mg/ml. La solu-
ción se vierte después en viales de 10 ml, que después
se cierran herméticamente.

15

EJEMPLO 6

Polvo estéril.— (50 mg) de (HH109) se envasan asépticamen-
te en viales de 10 ml cerradas herméticamente con un tapón
de caucho. Se añaden a los viales diez ml de agua estéril
para inyección para producir una solución de 5 mg/ml de
20 (HH109).

20

EJEMPLO 7

25

Cada uno de los compuestos HH109, GG195, KK100,
LL46 se disuelve por separado en solución salina al 0,9
por ciento en una concentración de 2 mg/ml. Unos monos Cy-
nomolgus se anestesian con halotane, óxido nitroso y oxí-
geno. La concentración de mantenimiento del halotane era
1,0%. Se colocaron catéteres arteriales y venosos en los
vasos femorales para la administración del medicamento y
registro de la presión arterial. Se efectuó una ventila-
ción controlada por medio de un tubo endotraqueal. Se pro-
30

1 - vocaron indirectamente, a través del nervio ciático, con-
tracciones nerviosas y tetánicas del músculo tibial ante-
rior. Se tomaron simultáneamente registros del electrocar-
diograma (conductor I), presión arterial, ritmo cardíaco,
5 y función muscular.

Como se muestra en la Tabla 1, de cuatro a seis
animales recibieron cada compuesto indicado. Cuatro anima-
les adicionales recibieron cloruro de succinilcolina o
cloruro de d-tubocurarina como testigos. El cuadro muestra
10 el intervalo de dosis requerido para producir un 95 por
ciento de bloqueo de la respuesta de contracción nerviosa
del músculo tibial anterior en las condiciones de aneste-
sia anteriores, en cada serie de animales que reciben ca-
da fármaco. También se indica en el cuadro el intervalo
15 de duración de la acción de cada compuesto en cada serie
de animales. La duración de la acción se define como el
intervalo de tiempo desde la inyección del fármaco hasta
la plena recuperación de la respuesta nerviosa del músculo
tibial anterior.

20 La duración de acción de estos compuestos en mo-
nos es más indicativa de la posible duración de la acción
de los compuestos en el hombre que los estudios hechos en
ótras especies, tales como perros y gatos, por la razón
siguiente: se cree que los compuestos se descomponen (hi-
25 drolizan) por una enzima (colinesterasa del plasma) pre-
sente en el hombre, los monos, el gato y el perro. La ve-
locidad de descomposición de cualquier compuesto por esta
enzima se cree que es el principal determinante de su du-
ración de acción en el cuerpo. Es sabido que la actividad
30 de la colinesterasa del plasma del mono rhesus es la más

- 1 similar a la del hombre (por ej. Hobbiger y Peck, British Journal of Pharmacology 37: 258-271, 1969).

21029

TABLA 1

POTENCIA DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR DE COMPUESTOS SELECCIONADOS EN EL MONO RHEBUS

COMPUESTOS	NUMERO DE ANIMALES ENSAYADOS	DE 95* (MG/KG CATION)	INTERVALO DE LA DURACION DE LA ACCION (MINUTOS DESDE LA INYECCION HASTA LA PIENA RECUPERACION)
HH109	4	0,1 - 0,4	20 - 30
GG195	4	0,2 - 0,6	15 - 30
KK100	4	1,0 - 3,0	10 - 20
LL46	4	0,6 - 2,0	15 - 25
Succinilcolina	4	1,0 - 2,0	4 - 6
l-Tubocurarina	4	0,2 - 0,4	30 - 50

* DE95 significa la dosis necesaria para producir un 95 por ciento de bloqueo de la respuesta de contraccion nerviosa del músculo tibial anterior estimulado indirectamente a 0,15 Hz a través del nervio ciático.

1 EJEMPLO 8

5 Se prepara dimesilato de p-fenilen-3,3'-diacri-
lato de bis-3- Δ N-metil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6,7-dime-
toxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio γ -propilo en una reac-
10 ción de cambio de iones, haciendo reaccionar HH109 con me-
silato de plata. El dicloruro HH109 se disuelve en agua,
así como el mesilato de plata. La mezcla de reacción se
agita para formar el precipitado de cloruro de plata. La
mezcla se filtra a través de papel de filtro para separar
el cloruro de plata, dejando así en solución la sal mesi-
lato. El agua se evapora después.

EJEMPLO 9

15 Se prepara ditosilato de p-fenilen-3,3'-diacri-
lato de bis-3- Δ N-metil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)6,7-dime-
toxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio γ -propilo, en una
reacción de cambio de iones, haciendo reaccionar HH109
con tosilato de plata. El dicloruro HH109 se disuelve en
20 agua, así como el tosilato de plata. La mezcla de reacción
se agita para formar el precipitado de cloruro de plata.
La mezcla se filtra a través de papel de filtro para se-
parar el cloruro de plata, dejando así en solución la sal
de tosilato. El agua se evapora después.

EJEMPLO 10

25 Preparación de dicloruro de m-fenilen-3,3'-diacrilato de
bis-3- Δ N-metil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)-
-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquino-
linio γ propilo (LL39).

1. Preparación de m-fenilen-diacrilato de plata.

ácido m-fenilen-diacrílico	4,4 g = 40 meq
H ₂ O	60 ml
KOH 1N	40 ml

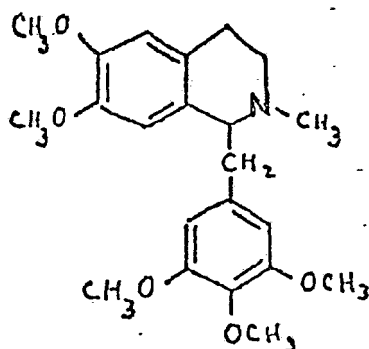
30

21029

1 La mezcla se calienta a ebullición, y si es ne-
 cesario se ajusta el pH a 7,0 con el mismo ácido. Se aña-
 de AgNO_3 , 6,8 g = 40 mM, a la solución amarilla caliente.
 Inmediatamente se forma un precipitado denso. La mezcla
 5 se enfría y se filtra, y la torta del filtro se lava con
 agua, se filtra de nuevo y se seca. Rendimiento = cuanti-
 tativo. El producto es un polvo amorfo ligeramente colo-
 reado. Se pulveriza para uso en la operación siguiente.

2. Preparación de 5'-metoxilaudanosina.

10



15

Se calientan juntamente 3,4-dimetoxifeniletíl-
 20 amina y ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético, a 165-190°C
 en un matraz, hasta que cesa el burbujeo de agua. El pro-
 ducto, 3,4,5-trimetoxibencilacetilhomoveratrilamina, se
 recristaliza en metanol. Rendimiento = 80%; p. de f. =
 94°C.

25

3,9 g (10 mM) de 3,4,5-trimetoxibencilacetilhomo-
 veratrilamina se someten a reflujo en 15 ml de tolueno,
 junto con 5 ml de POCl_3 , durante 2 horas. Los semisólidos
 sedimentados se separan cuidadosamente (exceso de POCl_3 !)
 y la base libre queda en libertad añadiendo exceso de NaOH
 30 y se extrae con benceno. El producto, 6,7-dimetoxi-1-(3',

1 4',5'-trimetoxibencil)-3,4-dihidroisoquinoleína, se some-
te a reflujo en acetona o benceno con un exceso de yoduro
de metilo. Precipita la sal cuaternaria, yoduro de 6,7-
5 -dimetoxi-1-(3',4',5'-trimetoxibencil)-2-metil-3,4-dihidro
isoquinolinio, P. de f. = 224°C.

10 1 g (10 mM) de yoduro de 6,7-dimetoxi-1-(3',4',
5'-trimetoxibencil)-2-metil-3,4-dihidroisoquinolinio se
disuelve 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. El color amarillo desaparece
(tiempo de reacción 15-20 minutos). La mezcla se filtra
en caliente para separar algo de zinc que no ha reaccio-
nado, y se hace alcalina con NaOH concentrado. No es prác-
tico filtrar al hidróxido de zinc parcialmente precipitado,
15 de modo que para evitar emulsiones toda la mezcla se agi-
ta cuidadosamente con cloroformo. El residuo de la solu-
ción en cloroformo se disuelve de nuevo en éter, y las
sustancias insolubles en éter se separan por filtración.
El residuo en éter no cristaliza por reposo. Esta amina
20 es un material gomoso que endurece al reposar. La amina
bruta se usa en la operación siguiente.

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

25 Se disuelve 5'-metoxilaudanosina, 1,4 g = 4 mM
en 8 ml de dimetilformamida, calentando ligeramente. Se
añade 1-bromo-3-cloropropano, 1,2 g (alrededor de 100% en
exceso), y la mezcla se deja a temperatura ambiente duran-
te 5 días. (A veces cristaliza parte de la 5'-metoxilau-
danosina que no ha reaccionado, pero eventualmente se di-
suelve de nuevo).

30

21029

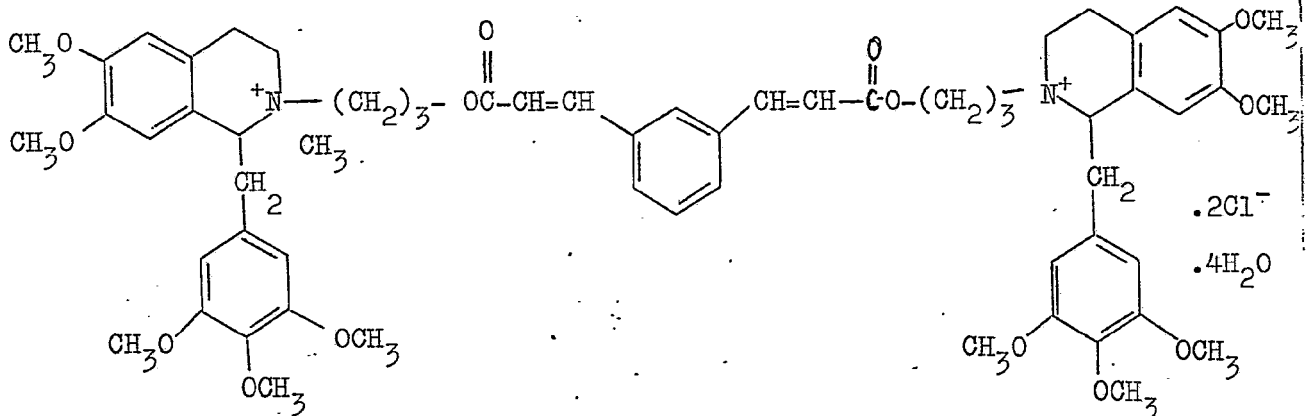
1

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

5

4. Preparación de diéster m-fenilen-diacrílico de N-propil-5'-metoxilaudanosina (LL39)
(Formación de éster Horenstein-Pahlicke)

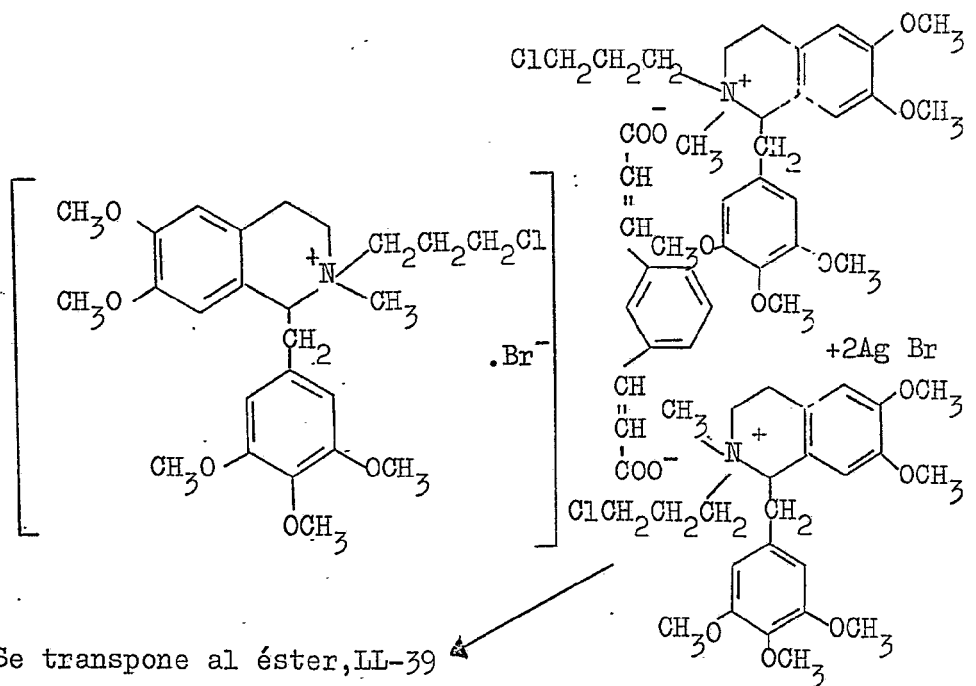
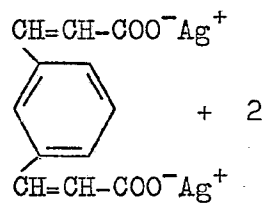
10



1 Bromuro de N-(3-cloropropil)-5'-metoxi-
laudanosinio 2,1 g = 4 mM
m-fenilen-diacrilato de plata 0,85 g = 4 mM
H₂O alrededor de 150 ml

5 La mezcla se hierve en un vaso abierto durante unos 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 enseguida, y la solución acuosa se evapora hasta sequedad en una bandeja grande sobre un baño de vapor. Se continúa el calentamiento del residuo durante unas 2 horas sobre un baño de vapor (90°C), tras lo cual la transposición al éster es completa.

10



1 El residuo amorfo se hierve con isopropanol
(unos 40 ml) y se filtra en caliente para separar algunas
trazas de impurezas mecánicas. Del filtrado precipitan go-
mas a temperatura ambiente, y la precipitación se completa
5 a unos -3°C durante la noche. El líquido que sobrenada se
decanta, y el material se pone en suspensión en acetato de
etilo dos veces. Ahora la goma es semisólida y puede sepa-
rarse por filtración. Después de un secado cuidadoso a 75°C
10 las gomas se hacen sólidas. En esta etapa aún contienen pro-
bablemente agua en grados variables. Rendimiento = 1,0 g
(alrededor de 40%). Los rendimientos varían de lote a lote.
P. de f. = 80-90°C (se descompone).

Se prepara una formulación farmacéutica de LL39
como en los Ejemplos 5 ó 6.

15 EJEMPLO 11

El compuesto del EJEMPLO 10 (LL-39) se convierte
en la sal dimesilato en una reacción de cambio de iones ha-
ciendo reaccionar LL-39 con mesilato de plata. El dicloruro
(LL 39) se disuelve en agua, así como el mesilato de plata.
20 La mezcla de reacción se agita para formar el precipitado
de cloruro de plata. La mezcla se filtra después a través
de papel de filtro para separar el cloruro de plata, dejan-
do la sal mesilato. Dimesilato de m-fenilen-3,3'-diacri-la-
to de bis-3- \overline{N} -metil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)6,7-dimetoxi-
25 -1,2,3,4-tetrahidroisquinolinio $\overline{7}$ propilo en solución. El
agua se evapora después.

EJEMPLO 12

El compuesto del EJEMPLO 10 (LL-39) se convierte
en la sal ditosilato en una reacción de cambio de iones, ha-
30 ciendo reaccionar LL39 con tosilato de plata. El dicloruro

- 1 (LL39) se disuelve en agua, así como el tosilato de plata. La mezcla de reacción se agita para formar el precipitado de cloruro de plata. La mezcla se filtra después a través de papel de filtro para separar el cloruro de plata, dejando la sal tosilato, ditosilato de m-fenilen-3,3'-diacrila-
- 5 to de bis-3- \overline{N} -metil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio/ propilo en solución. El agua se evapora después.

EJEMPLO 13

- 10 Siguiendo los procedimientos de los ejemplos anteriores, se han preparado los compuestos siguientes en forma de dicloruros.

No.	P. de F. (90)	M	Relación B, C	W	Y	Z	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
GG32		3	para	CH=CH	CH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H
GG45		3	para	"	"	CH ₃	"	"	"	"
GG46		2	para	"	"	"	"	"	"	"
GG122		3	meta	"	"	"	"	"	"	"
GG179		2	para	"	"	"	OCH ₃	"	"	"
HH79		3	para	"	"	"	"	"	"	"
MM168		3	para	"	"	"	H	"	"	OCH ₃
KK186		3	meta	"	"	"	"	"	"	"
LL39		3	meta	"	"	3,4-dimeto- xi bencilo	H	"	"	H
		3	meta	"	"	3,4,5-tri- metoxiben- cilo	H	"	"	H
NN106		3	meta	CH ₂	"	3,4-dime- toxiben- cilo	H	"	"	H
OO155		3	meta	CH ₂	"	3,4,5-tri- metoxiben- cilo	H	"	"	H

1

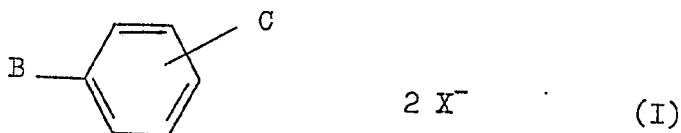
REIVINDICACIONES

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:

10

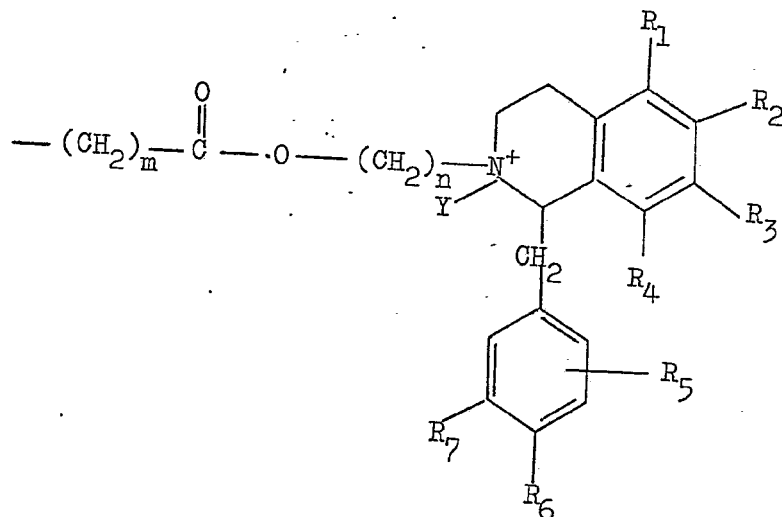
1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de isoquinoleína de fórmula (I)



15

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

20



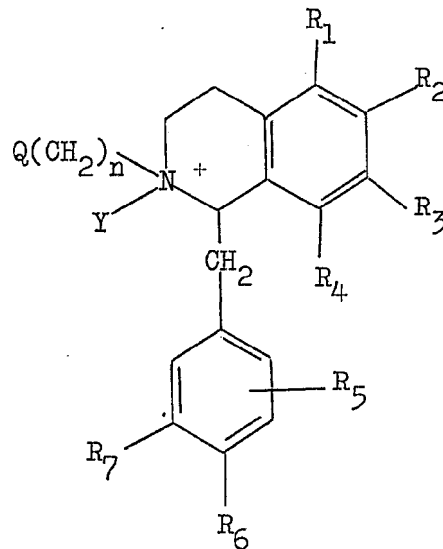
25

30

21029

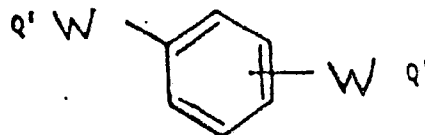
1 donde W es CH=CH, n es 2, 3 ó 4, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y
 2 R₇ son iguales o diferentes, y cada uno es hidrógeno o al-
 coxi de 1 a 4 átomos de carbono; Y es alcoholilo de 1 a 4
 3 átomos de carbono, y X representa un equivalente de un
 4 anión farmacéuticamente aceptable, siempre que al menos uno
 5 de los R₁ a R₄ es alcoxi y al menos uno de los R₅ a R₇ es
 alcoxi, caracterizado por a) hacer reaccionar una especie
 de la fórmula

10



15

20 con una especie de la fórmula



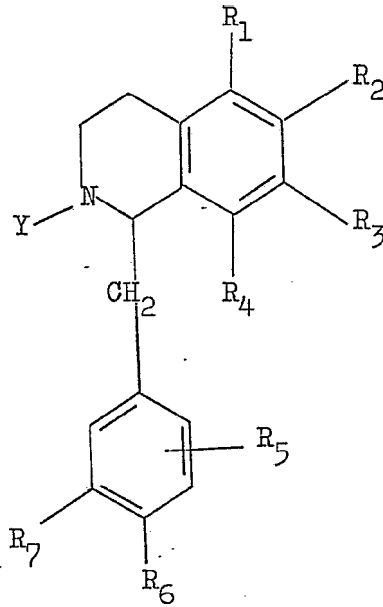
25

donde n, W, Y y cada uno de los R₁ a R₇ tienen el mismo
 significado que en la fórmula (I), y Q y Q' son átomos o
 grupos funcionales que reaccionan formando un enlace de
 éster, ó b) cuaternizar un compuesto de fórmula

1

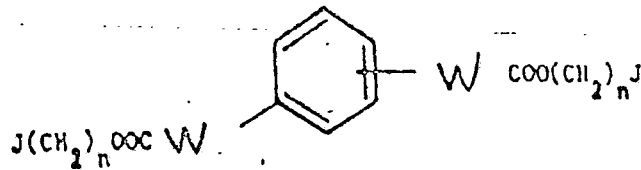
5

10



donde Y y cada uno de los R₁ a R₇ tienen el mismo significado que en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula

15



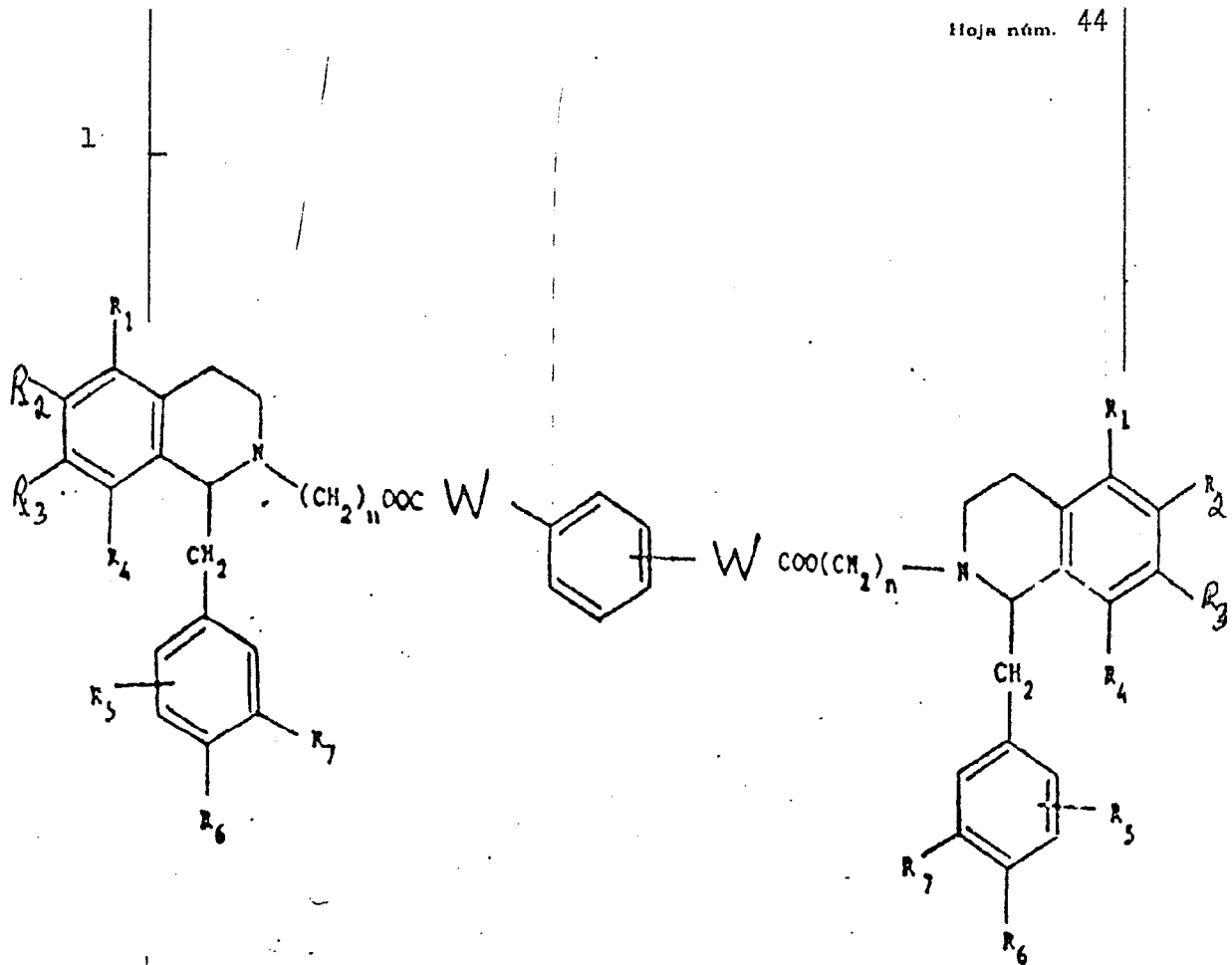
20

donde J es halo- y n tiene el mismo significado que en la fórmula (I), ó c) alcoholar la correspondiente base diterciaria de fórmula

25

30

21029



20 donde n , W y cada uno de los R_1 a R_7 tienen el mismo significado que en la fórmula (I), o la correspondiente base monoter terciaria, donde un grupo Y , como se ha definido en la fórmula (I) está unido a uno de los átomos de nitrógeno del grupo isoquinolinio, con un agente alcoholante apropiado para introducir uno o dos grupos Y según sea apropiado.

25 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª (a), que comprende la transposición de una sal de fórmula

1

5

10

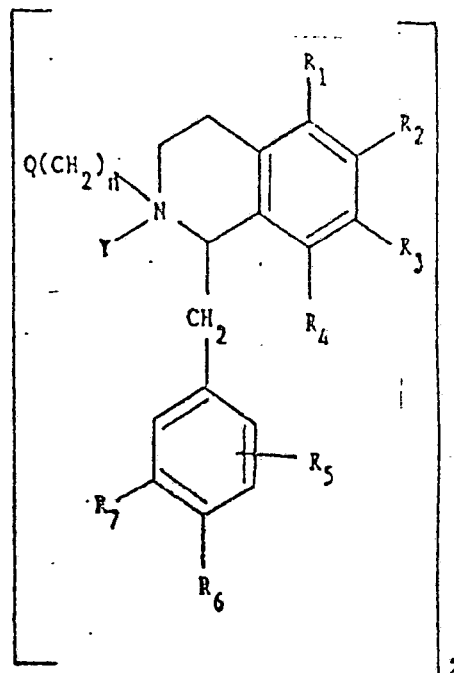
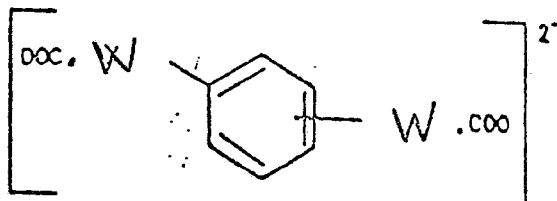
15

20

25

30

21029



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

3^a.— Un procedimiento según la reivindicación 2^a, en el que Q es cloro, bromo o yodo.

4^a.— Un procedimiento según las reivindicaciones 2^a ó 3^a, en el que Q es cloro.

5^a.— Un procedimiento según las reivindicaciones 2^a, 3^a ó 4^a, en el que la sal se calienta.

6^a.— Un procedimiento según la reivindicación 5^a, en el que se usa una temperatura de desde 90° a 140°C.

7^a.— Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2^a a 6^a, en el que la sal se prepara haciendo reaccionar la sal de plata del anión con un halogenuro del catión.

8^a.— Un procedimiento según la reivindicación 7^a,

1 en el que el halogenuro es el bromuro.

9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª a), en el que Q es hidroxilo y Q' es carboxilo o un derivado reactivo del mismo.

5 10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 9ª, en el que el derivado reactivo es un halogenuro de ácido.

10 11ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 9ª ó 10ª, en el que el derivado reactivo es el cloruro de ácido.

12ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 9ª, 10ª u 11ª, en el que se usa un disolvente inerte.

13ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª b), en el que J es yodo.

15 14ª.- Un procedimiento según la reivindicación 13ª, en el que se usa un disolvente inerte.

15ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª b), 12ª ó 13ª, en el que los reaccionantes se calientan hasta la temperatura de reflujo del medio de reacción.

20 16ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª c), en el que el agente alcoholante es un derivado de éster reactivo de un alcohol YOH.

25 17ª.- Un procedimiento según la reivindicación 16ª, en el que el agente alcoholante es un halogenuro de alcohol.

18ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 16ª ó 17ª, en el que el agente alcoholante es un bromuro de alcohol, cloruro de alcohol o yoduro de alcohol.

30 19ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª c) y 16ª a 18ª, en el que se usa un

1 disolvente inerte.

20^a.— Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a c) y 16^a a 19^a, en el que los reaccionantes se calientan hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

21^a.— Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula (I), C está en posición para con respecto a B.

22^a.— Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula (I), C está en posición meta con relación a B.

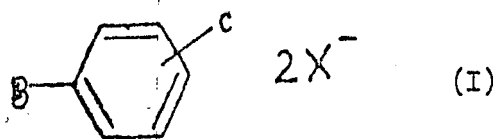
23^a.— Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula (I), X es yoduro, mesilato, tosilato, bromuro, cloruro, sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, acetato o propionato.

24^a.— Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que n es 3, Y es metilo, R₁ y R₄ son hidrógeno, R₂ y R₃ son metoxi, y R₅, R₆ y R₇ son metoxi en las posiciones 3, 4 y 5 del anillo de fenilo.

25^a.— Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que n es 3, Y es metilo, R₁ y R₄ son hidrógeno, R₂ y R₃ son metoxi, R₇ es hidrógeno, y R₅ y R₆ son metoxi en las posiciones 3 y 4 del anillo de fenilo.

26^a.— Un procedimiento de preparar un compuesto de fórmula (I)

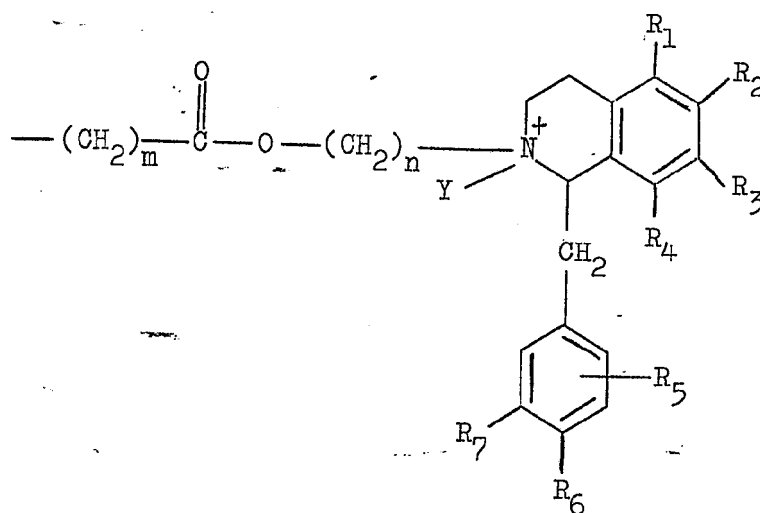
1



5

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

10



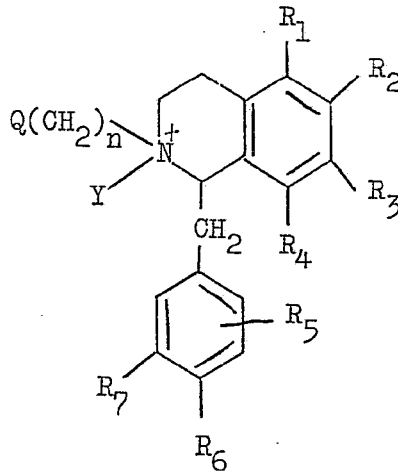
15

20

donde m es 1, 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 son individualmente hidrógeno o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; Y es alcoholilo de 1 a 4 átomos de carbono, y X^- representa un equivalente de anión farmacéuticamente aceptable, siempre que al menos uno de los R_1 a R_4 sea alcoxi y al menos uno de los R_5 a R_7 sea alcoxi, caracterizado por a) hacer reaccionar una especie de fórmula

25

1

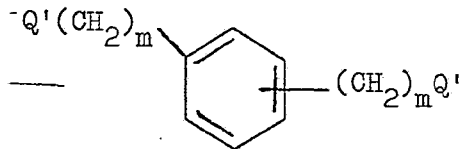


5

10

con una especie de fórmula

15



20

donde n , m , Y y cada uno de los R_1 a R_7 tiene el mismo significado que en la fórmula (I), y Q y Q' son átomos o grupos funcionales que reaccionan formando un enlace de éster, ó b) cuaternizar un compuesto de fórmula

25

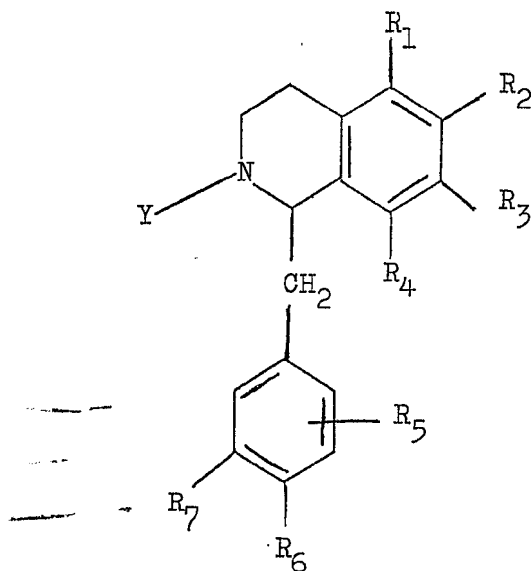
30

21029

1

5

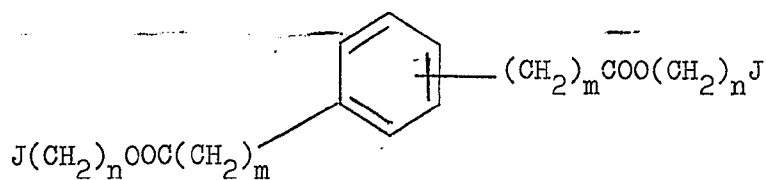
10



15

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

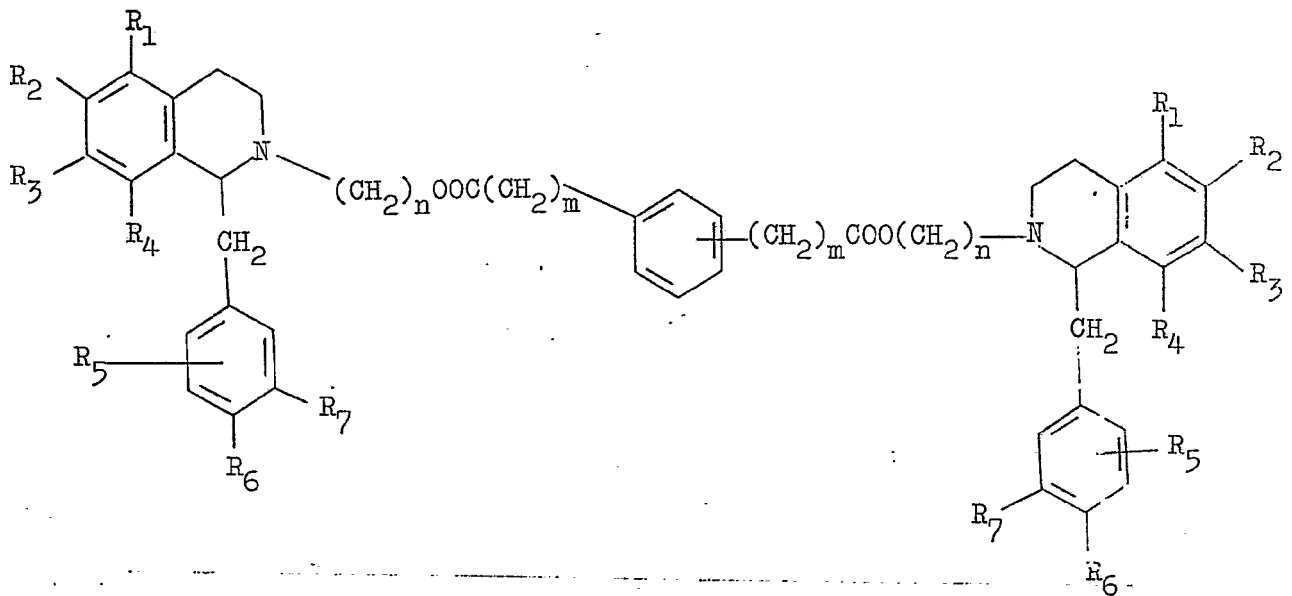
20



25

donde J es halógeno y m y n tienen el mismo significado que en la fórmula (I), ó c) alcoholar la correspondiente base dterciaria de fórmula

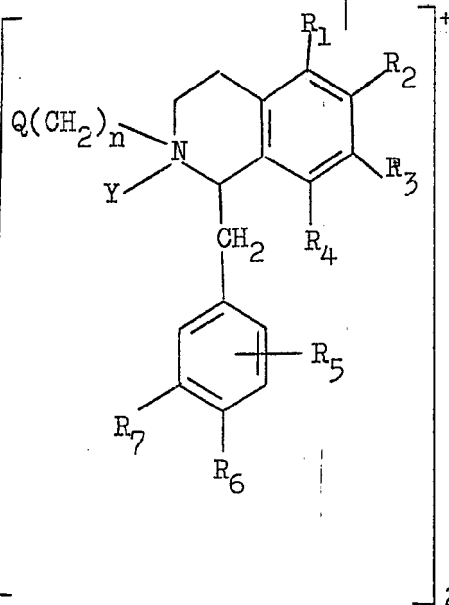
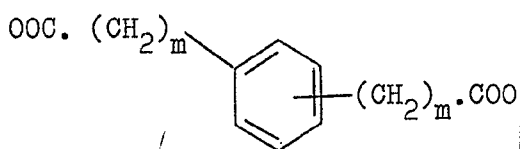
30



20 donde n, m y cada uno de los R₁ a R₇ tienen el mismo significado que en la fórmula (I), o la correspondiente base monoterciaria donde un grupo Y, como se ha definido en la fórmula (I) está unido a uno de los átomos de nitrógeno de isoquinolinio, con un agente alcoholante apropiado, para introducir uno o dos grupos Y según sea apropiado.

25 27^a.— Un procedimiento según la reivindicación 26^a a), que comprende la transposición de una sal de fórmula

30



15

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

28ª.- Un procedimiento según la reivindicación 27ª, en el que Q es cloro, bromo o yodo.

20

29ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 27ª ó 28ª, donde Q es cloro.

30ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 27ª, 28ª ó 29ª, en el que la sal se calienta.

25

31ª.- Un procedimiento según la reivindicación 30ª, en el que se usa una temperatura de desde 90°C a 140°C.

32ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 27ª a 31ª, en el que la sal se prepara haciendo reaccionar la sal de plata del anión con un halogenuro del catión.

30

33ª.- Un procedimiento según la reivindicación

1 32ª, en el que el halogenuro es el bromuro.

34ª.- Un procedimiento según la reivindicación 26ª a), en el que Q es hidroxilo y Q' es carboxilo o un derivado reactivo del mismo.

5 35ª.- Un procedimiento según la reivindicación 34ª, en el que el derivado reactivo es un halogenuro de ácido.

10 36ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 34ª ó 35ª, en el que el derivado reactivo es el cloruro de ácido.

37ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 34ª, 35ª ó 36ª, en el que se usa un disolvente inerte.

15 38ª.- Un procedimiento según la reivindicación 26ª b), en el que J es yodo.

39ª.- Un procedimiento según la reivindicación 38ª, en el que se usa un disolvente inerte.

20 40ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 26ª b), 36ª ó 37ª, en el que los reaccionantes se calientan hasta la temperatura de reflujo del medio de reacción.

41ª.- Un procedimiento según la reivindicación 26ª c), en el que el agente alcoholante es un derivado de éster reactivo de un alcohol YOH.

25 42ª.- Un procedimiento según la reivindicación 41ª, en el que el agente alcoholante es un halogenuro de alcohol.

30 43ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 41ª ó 42ª, en el que el agente alcoholante es un bromuro de alcohol, cloruro de alcohol o yoduro de alcohol.

1 44ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26ª c), y 41ª a 43ª, en el que se usa un disolvente inerte.

5 45ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26ª c), y 41ª a 44ª, en el que los reaccionantes se calientan hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

10 46ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26ª a 45ª anteriores, en el que en el compuesto de fórmula (I), C está en posición para con respecto a B.

15 47ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26ª a 45ª anteriores, en el que en el compuesto de fórmula (I), C está en posición meta con respecto a B.

20 48ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26ª a 47ª anteriores, en el que en el compuesto de fórmula (I) X es yoduro, mesilato, tosilato, bromuro, cloruro, sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, acetato o propionato.

25 49ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26ª a 48ª anteriores, en el que en el compuesto de fórmula I, n es 3, Y es metilo, m es 1, R₁ y R₂ son hidrógeno, R₂ y R₃ son metoxi, R₇ es hidrógeno, y R₅ y R₆ son metoxi en las posiciones 3 y 4 del anillo de fenilo.

30 50ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26ª a 48ª anteriores, en el que en el compuesto de fórmula I, n es 3, Y es metilo, m es 1, R₁ y R₂ son hidrógeno, R₂ y R₃ son metoxi, y R₅, R₆ y R₇ son

1 metoxi en las posiciones 3, 4 y 5 del anillo de fenilo.

51ª.- Un procedimiento para preparar derivados de isoquinoleína.

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

Esta Memoria consta de cincuenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20. MAR 1979

P.A.
Oscar de Elizaburu
Por Poder.



MCC.

21029