

PATENTSCHRIFT 142547

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl.³

(11)	142 547	(44)	02.07.80	3(51)	C 07 D 217/20
(21)	AP C 07 D / 210 690	(22)	29.01.79		
(31)	926 794	(32)	21.07.78	(33)	US

-
- (71) siehe (73)
- (72) Savarese, John J.; Kitz, Richard J.; Ginsburg, Sara, US
- (73) The Massachusetts General Hospital, Boston, US
- (74) Patentanwaltsbüro Berlin, 1130 Berlin, Frankfurter Allee 286

-
- (54) Verfahren zur Herstellung von als neuromuskuläre Blockierungsmittel verwendbaren Verbindungen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer reversibler Blockierungsmittel mit mittlerer Wirkungsdauer, die in sich die Wirkungsweise der nicht depolarisierenden Mittel mit einer mittleren Wirkungsdauer und der Reversibilität für eine verbesserte klinische Anwendung während der Operation vereinen. Es werden beispielsweise N-(3-Chlorpropyl)-5'-methoxylandanosiniumbromid oder Bis-3-[N-Methyl-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinium]-propyl-p-phenylen-3,3'-diacrylat-dichlorid hergestellt.

-1-210690

Verfahren zur Herstellung von als neuromuskuläre
Blockierungsmittel verwendbaren Verbindungen

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen, die als reversible, neuromuskuläre Blockierungsmittel mit mittlerer Wirk/dauerdauer verwendbar sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

In der Anästhesie werden neuromuskuläre Blockierungsmittel zur Erzeugung einer Relaxation der Skelettmuskulatur während der Operation und während der Intubation der Luftröhre verwendet. Im allgemeinen werden zwei Arten von neuromuskulären Blockierungsmitteln verwendet und zwar die nicht depolarisierenden und die depolarisierenden Mit-

tel. Die nicht depolarisierenden Mittel umfassen das d-Tubocurarin, Pancuroniumgallamin, Diallyltoxiferin und Toxiferin.

Die depolarisierenden Mittel umfassen das Succinylcholin und das Decamethonium. Die üblichen nicht depolarisierenden Mittel weisen bei der Verwendung für die Erzeugung einer Relaxation der Skelettmuskulatur bei der Operation eine Langzeitwirkung von z.B. 60 bis 180 Minuten bei Menschen auf. Die depolarisierenden Mittel führen bei Verwendung in einer Dosis, die üblicherweise bei der Operation verwendet wird, zu einer kürzeren Wirkungsdauer hinsichtlich der Muskelrelaxation als die nicht depolarisierenden Mittel.

So weist z.B. das Succinylcholin kurzzeitige Wirkungsauern von etwa 5 bis 15 Minuten auf, während das Decamethonium eine Muskelrelaxation von etwa 20 bis 40 Minuten bewirkt. Es ist jedoch kein nicht depolarisierendes Mittel für die geeignete klinische Verwendung bekannt, das eine mittlere Wirkungsdauer aufweist. Als mittlere Wirkungsdauer ist eine Dauer von 15 bis 30 Minuten bei Katzen und Affen definiert.

Die lange Wirkungsdauer der nicht depolarisierenden Mittel ist bei vielen chirurgischen Eingriffen, die weniger als eine Stunde in Anspruch nehmen, unerwünscht, da sich der Patient nicht vollständig von dieser Einwirkung erholt, d.h. der Patient ist nicht in der Lage, die eigene Atmung in entsprechender Weise wieder aufzunehmen.

Die nicht depolarisierenden Mittel haben den Nachteil, daß sie Nebenwirkungen aufweisen. Gallamin und Pancuronium verursachen z.B. Tachycardie, und d-Tubocurarin und Diallyltoxiferin verursachen Hypotension. Da mit diesen Mitteln pharmakologisch mit Anticholinesterasemitteln entge-

gengewirkt werden kann, wird üblicherweise ein zweites Mittel verabreicht, das wiederum eigene Nebenwirkungen besitzt, z.B. Bradycardie, Darmkrämpfe und/oder Bronchorrhoe verursacht. Um die obigen Nebenwirkungen der Anticholinesterasemittel zu beseitigen, ist es notwendig, ein drittes Mittel, ein Anticholinergika, z.B. Atropin, zu verabreichen.

Für die depolarisierenden Mittel gibt es nach Kenntnis der Anmelderin keine pharmakologischen Antagonisten. In den meisten Fällen besteht keine Veranlassung, die Wirkungen der depolarisierenden Mittel aufzuheben, bei einigen Patienten werden die Wirkungen der Mittel jedoch aufgrund eines abnormalen Metabolismus des Mittels beim Patienten verlängert.

Die depolarisierenden Mittel weisen aufgrund ihrer Wirkungsweise, die eine anfängliche Kontraktion der Skelettmuskulatur und Stimulierung der glatten Muskulatur bewirkt, auch folgende Nebenwirkungen in einigen Fällen auf: erhöhte Intraocular und intragastrische Tension, Cardiac-Arrhythmie, Freisetzung von Kalium und Muskelschmerzen. Diese Nebenwirkungen der depolarisierenden Mittel werden durch die nicht depolarisierenden Mittel nicht verursacht.

Ziel der Erfindung:

Es wird ein neues neuromuskuläres Blockierungsmittel mit geringen Nebenwirkungen gewünscht bei dem die Reversibilität der nicht depolarisierenden Mittel entsprechend verkürzt ist, d.h., es wird eine mittlere Wirkungsdauer gewünscht. Bisher sind solche Mittel für die klinische Verwendung nicht bekannt.

Obwohl nicht depolarisierende Mittel im allgemeinen wenig Nebenwirkungen zeigen, können Gallamin und Pancuronium

trotzdem Tachycardie und d-Tubocurarin und Diallyltoxiferin Hypotension verursachen. Überraschenderweise sind die erfindungsgemäßen Verbindungen frei von diesen Nebenwirkungen bei den zu erwartenden Dosen der klinischen Versuche. In diesem Zusammenhang wird auf die folgende Literaturstelle verwiesen, in der neuromuskuläre Blockierungsmittel beschrieben sind: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5. Auflage 1975, Kapitel 28, George B. Koelle; Neuromuscular Blocking Activity of a New Series of Quaternary N-Substituted Choline Esters, British Journal of Pharmacology, September 1971, Vol. 43, Nr. 1, Seite 107; The Pharmacology of New Short Acting Nondepolarizing Ester Neuromuscular Blocking Agents: Clinical Implications, Anesthesia and Analgesia - Current Researches, Vol. 52, Nr. 6, Seite 982, November bis Dezember 1973; "Potential Clinical Uses of Short-Acting Nondepolarizing Neuromuscular-Blocking Agents as Predicted from Animal Experiments", Anesthesia and Analgesia - Current Researches, Vol. 54, Nr. 5, September bis Oktober 1974; "U.S. Patent 3,491,099" und "Does Clinical Anesthesia Need Neuromuscular Blocking Agents?", Anesthesiology, Vol. 42, Nr. 3, März 1975, Seite 236.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die Erfindung betrifft neue und verbesserte neuromuskuläre Blockierungsmittel, die auch bezeichnet werden als Muskelrelaxierungsmittel, die in sich die Wirkungsweise der nicht depolarisierenden Mittel mit einer mittleren Wirkungsdauer und der Reversibilität für eine verbesserte klinische Anwendung während der Operation vereinen.

Die reversiblen neuromuskulären Blockierungsmittel mit mittlerer Wirkungsdauer sind gekennzeichnet durch die allgemeine Formel (I), worin B und C vorzugsweise in p- oder m-Stellung zueinander stehen und den Rest der Formel 1

bedeuten, worin W eine CH_2 - oder $-\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe bedeutet, R_1 , R_2 , R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder niedere Alkoxyreste mit 1 bis 4 C-Atomen, vorzugsweise Methoxygruppen, stehen, Y ein niederer Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen, vorzugsweise ein Methylrest, ist, Z für Wasserstoff, einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Benzyl oder den Rest der Formel (II) steht, worin der Alkylrest 1 bis 4 C-Atome aufweist und wobei der O-Alkylrest vorzugsweise in der 2-, 3-, 4- oder 5-Stellung angeordnet ist, z.B. ein 4-Methoxybenzylrest ist und vorzugsweise ein 3-, 4-Dimethoxybenzylrest oder ein 3-, 4-, 5-Trimethoxybenzylrest ist, n 2, 3 oder 4, vorzugsweise 2 oder 3 ist, vorausgesetzt, daß wenigstens einer der Reste R_1 bis R_4 ein niederer Alkoxyrest ist und wo insbesondere die Reste R_1 und R_4 für Wasserstoff und R_2 und R_3 für einen Methoxyrest stehen und X ein pharmazeutisch verträgliches Anion ist.

Der obige Begriff des Alkylrestes mit 1 bis 4 C-Atomen erfaßt verzweigte oder gerade Alkylketten, z.B. den Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butylrest usw. und der obige Begriff des Alkoxyrestes mit 1 bis 4 C-Atomen erfaßt z.B. die Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy- und Butoxygruppe. Die bevorzugten Verbindungen der Erfindung sind die Verbindungen der folgenden Formel II, worin B und C die obige Bedeutung haben und worin wiederum W eine CH_2 - oder $-\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe ist, n 3 ist, Y ein Methylrest ist und Z ein 3-, 4-Dimethoxybenzylrest oder ein 3-, 4-, 5-Trimethoxybenzylrest ist, R_1 und R_4 Wasserstoff und R_2 und R_3 Methoxygruppen sind.

Die besonders bevorzugten Verbindungen der Erfindung sind die folgenden Verbindungen, bei denen die Substituenten an der Struktur der allgemeinen Formel II wie folgt angegeben sind:

KK-100: n ist 3, Y ist Methyl, W ist eine CH_2 -Gruppe, R_1 und R_4 sind Wasserstoff, R_2 und R_3 sind Methoxygruppen und Z ist eine 3-, 4-Dimethoxybenzylgruppe;

LL46: n ist 3, Y ist Methyl, W ist eine CH_2 -Gruppe, R_1 und R_4 sind Wasserstoff, R_2 und R_3 sind Methoxygruppen und Z ist eine 3-, 4-, 5-Trimethoxybenzylgruppe;

HH109: n ist 3, Y ist Methyl, W ist eine $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe, R_1 und R_4 sind Wasserstoff, R_2 und R_3 sind Methoxygruppen und Z ist eine 3-, 4-, 5-Trimethoxybenzylgruppe, in der B in p-Stellung zu C steht und

LL39, in der die Substituenten die gleichen sind wie bei HH109, wobei jedoch B in m-Stellung zu C steht.

GG195: n ist 3, Y ist Methyl, W ist eine $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe, R_1 und R_4 sind Wasserstoff, R_2 und R_3 sind Methoxygruppen und Z ist eine 3-, 4-Dimethoxybenzylgruppe.

Die obigen im einzelnen aufgezählten Verbindungen sind die besonders bevorzugten Verbindungen mit einer mittleren Wirkungsdauer und zwar deshalb, weil sie eine relativ niedrige, aber noch meßbare Hydrolyse aufweisen, die sie von den neuromuskulären Blockierungsmitteln mit Kurzzeitwirkung unterscheiden. Besonders bevorzugt sind die Verbindungen, in denen W für eine $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe steht, da diese Verbindungen besonders wirksam sind und besonders geringe Nebenwirkungen aufweisen. Die besonders bevorzugten Verbindungen sind hierbei die Verbindungen HH109 und LL39, da diese Verbindungen eine besonders gute Wirkung zeigen und besonders geringe Nebenwirkungen aufweisen.

Als Anionen für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind folgende Anionen geeignet: Jodid, Mesylat, Tosylat, Bromid, Benzolsulfonat, Nitrobenzolsulfonat, Naphthylsulfonat, Chlorid, Sulfat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Acetat und Propionat, besonders bevorzugt ist Mesylat und Chlorid,

da diese Salze besonders gut in Wasser löslich sind. Da die Wirkung im Kationenteil der Verbindung begründet ist, ist die Natur des Anions ohne Bedeutung, solange das Anion pharmazeutisch verträglich ist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II werden als neuromuskuläre Blockierungsmittel bei Operationen oder bei der Intubation der Luftröhre verwendet und zwar durch übliche parenterale Anwendung, z.B. durch intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung in Lösung. Die erfindungsgemäßen Verbindungen nach den Formeln I oder II werden Patienten, z.B. Affen und auch Menschen und anderen Säugetieren, zur Bildung eines neuromuskulären Blocks verabreicht. Die Dosis, die bei jedem Patiententyp verabreicht wird, variiert aufgrund der Besonderheiten der jeweiligen Gattung. Eine geeignete intravenöse Menge oder Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen nach den Formeln I oder II liegt jedoch bei Affen bei 0,05 bis 0,8 mg/kg Körpergewicht und bei Menschen bei 0,05 bis 0,8 mg/kg Körpergewicht, insbesondere bei 0,1 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht, wobei die Mengen auf das Kation bezogen sind, da das Kation der aktive Bestandteil der Verbindung ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden normalerweise jeweils 15 bis 30 Minuten nach der Anfangsverabreichung erneut verabreicht oder in Form einer langsamen kontinuierlichen Infusion in Abhängigkeit von der gewünschten Zeit der muskulären Blockierung verabreicht, wobei die Menge von dem Anästhesisten und dem Chirurgen bestimmt wird. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind reversibel bei Verwendung üblicher Anticholinesterasemittel, z.B. Neostigmin und Edrophonium, und es treten keine Nebenwirkungen auf, die bei Verwendung von depolarisierenden Mitteln auftreten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder II werden für die Herstellung einer neuromuskulären Blockierung von mittlerer Zeitdauer verwendet und eine solche Blockierung in Säugetieren, z.B. Menschen oder Affen wird bei intravenöser Verabreichung eine Dosis von 0.05 bis 0.8 mg/kg Körpergewicht des Säugetieres verwendet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aber auch in einer pharmazeutischen Zubereitung für die parenterale Verabreichung vorliegen. Die Formulierung wird z.B. als wässrige oder nicht wässrige Lösung oder Emulsion in einer pharmazeutisch verträglichen Flüssigkeit oder Mischung von Flüssigkeiten, die bakteriostatische Mittel, Antioxidantien, Puffermittel, Verdickungsmittel, Suspensionsmittel oder andere pharmazeutisch verträgliche Zusätze enthalten, verabreicht.

Solche Formulierungen liegen normalerweise in Einheitsdosen, wie Ampullen oder Wegwerf-Injektionseinheiten oder in Mehrfachdosisform, z.B. einer Flasche, aus der die geeignete Dosis abgenommen wird, vor. Alle Formulierungen werden steril gehalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form eines Pulvers vorliegen, z.B. als Einheitsdosis in einer abgeschlossenen Ampulle, in die steriles Wasser mittels einer Nadel hinzugegeben wird. Eine geeignete Einheitsdosis zur Herstellung eines neuromuskulären Blocks für Säugetiere, z.B. Menschen oder Affen, liegt bei etwa 1 bis 100 mg, vorzugsweise 3 bis 50 mg.

Eine geeignete pharmazeutische parenterale Zubereitung enthält vorzugsweise 20 bis 100 mg der Verbindungen der Formeln I oder II in Lösung. Ein pharmazeutisches Mittel kann üblicherweise 5 bis 400 mg, vorzugsweise 10 bis 400 mg und insbesondere 5 bis 200 mg der erfindungsgemäßen

Verbindungen enthalten. Eine Probe und bevorzugte Zubereitung ist eine Lösung der Verbindung der Formeln I oder II in Wasser, die dadurch hergestellt wird, indem man die Verbindung in sterilisiertem reinem Wasser, d.h. pyrogenfreiem Wasser unter aseptischen Bedingungen löst und die Lösung sterilisiert.

Die Verbindung der allgemeinen Formeln I oder II kann auch in Form einer Infusionslösung in einer Dextroselösung oder in einer Salzlösung, z.B. Ringers Lösung, verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den folgenden Verfahren hergestellt werden.

Verfahren 1

Geeignete substituierte Tetrahydroisochinoline werden in üblicher Weise aus geeignet substituierten Phenyläthylaminen und Phenyllessigsäuren nach der Bischler-Napieralski-Reaktion hergestellt. Das tertiäre Tetrahydroisochinolin wird mit einem geeigneten α -Brom- ω -Chloralkan, α -Jod- ω -Chloralkan oder α -Jod- ω -Brom-Alkan quartärnisiert. Das erhaltene N-alkyl, N-(ω -Halogenalkyl)-Tetrahydroisochinoliniumhalogenid wird in Wasser mit dem Silbersalz der geeigneten Dicarbonsäure zum Sieden erhitzt. Es wird das Silberhalogenid und das Benzylisochinoliniumsalz der Säure erhalten. Dieses Salz wird zu dem entsprechenden Ester durch Erwärmen umgelagert. Im Reaktionsschema 1 ist die allgemeine Umsetzung unter Verwendung eines α -Brom- ω -Chloralkans dargestellt, worin W eine CH_2 -Gruppe oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe darstellt und n, Y, Z und R_1 bis R_4 die obige Bedeutung haben. Die anderen Salze werden durch die übliche Umsetzung des Dichlorsalzes in einem Ionenaustauscher mit einem geeigneten Salz des gewünschten Anions hergestellt, z.B. Silbermesylat, Silber-tosylat usw.

Verfahren 2

Das Bis-Säurechlorid einer geeigneten Phenylendicarbon-säure wird in der üblichen Weise durch Behandlung der Säure mit Thionylchlorid hergestellt. Das Säurechlorid wird mit einem geeigneten α -Hydroxy- ω -jodalkan verestert. Es wird der gewünschten Phenylen-diacyl-bis- ω -jodalkyles-ter nach dem Reaktionsschema 2 erhalten.

Der Dijodester wird am Rückfluß im Überschuß von 2 Molen des geeigneten Tetrahydroisochinolins, hergestellt nach der bekannten Bischler-Napieralski-Reaktion wie beim Ver-fahren 1 angegeben. Es wird das gewünschte Bis-Tetrahydro-isochinoliniumjodid (Disalz) erhalten, wie im Reaktions-schema 3 dargestellt, worin W für eine CH_2 -Gruppe oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe steht und n, Y, Z und R_1 bis R_4 die oben angegebenen Bedeutungen haben. Die gewünschten Salze wer-den dann in üblicher Weise in Ionenaustauschern herge-stellt (s. Verfahren 1).

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, wobei Temperaturen jeweils in Celsius-Graden angegeben sind.

Beispiel 1

Herstellung von Bis-3- $\sqrt{\text{N}}$ -methyl-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium $\overline{7}$ -propyl-p-phenylen-3,3'-diacrylat-dichlorid (HH109).

1. Herstellung des Silber-p-phenylen-diacrylats

p-Phenylen-diacrylatsäure	4.4 ml = 40 meq
Wasser	= 60 ml
KOH (1N)	= 40 ml

Das Gemisch wird zum Sieden erhitzt und, falls notwendig, wird der pH-Wert auf 7.0 mit etwas Säure eingestellt. Zu der heißen gelben Lösung werden 6.8 mg = 40 μ mol Silbernitrat hinzugegeben, wobei sich ein schwerer Niederschlag bildet.

Das Gemisch wird dann abgekühlt und filtriert, der Filterkuchen wird gewaschen mit Wasser, erneut filtriert und dann getrocknet. Die Ausbeute ist quantitativ. Es wird ein amorphes, leicht gefärbtes Pulver erhalten. Das Produkt wird für die Verwendung in der nächsten Stufe noch weitergehend pulverisiert.

2. Herstellung von 5'-Methoxyaudanosin gemäß Formel (III)
3,4-Dimethoxyphenyläthylamin und 3,4,5-Trimethoxyphenylacessigsäure werden zusammen in einem Kolben auf 165 bis 190 °C erwärmt, wobei sich Wasserbläschen absetzen. Das erhaltene N-(3,4,5-Trimethoxyphenylacetyl)homoveratrylamin wird aus Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 80 %, Schmelzpunkt 94 °C.

10 μ mol (3.9 mg) N-(3,4,5-Trimethoxyphenylacetyl)homoveratrylamin werden in 15 ml Toluol zusammen mit 5 ml POCl_3 für 2 Stunden am Rückfluß erwärmt. Das sich absetzende, halbfeste Produkt wird vorsichtig abgetrennt und die freie Base freigesetzt durch Zugabe überschüssiger Natronlauge und dann wird die Base mit Benzol extrahiert. Das erhaltene 6,7-Dimethoxy-1-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-3,4-dihydroisochinolin wird in Aceton oder Benzol mit überschüssigem Methyljodid am Rückfluß erhitzt. Es fällt das quartäre Salz 6,7-Dimethoxy-1-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumjodid aus, Schmelzpunkt 224 °C.

10 mMol (5.1 gm) 6,7-Dimethoxy-1-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumjodid wird in 80 ml Wasser und 16 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Dann werden 1.1mg Zinkstaub in kleinen Anteilen zu der siedenden gerührten Lösung hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von ca. 15 bis 20 Minuten verschwindet die gelbe Färbung der Lösung. Das Gemisch wird heiß von dem nicht umgesetzten Zink abfiltriert und mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gemacht. Es ist unpraktisch, das teilweise ausgefallene Zinkhydroxid abzufiltrieren, um die Bildung einer Emulsion zu verhindern. Die gesamte Mischung wird vorsichtig mit Chloroform geschüttelt. Der Rückstand der Chloroformlösung wird in Äther gelöst, und das in Äther nicht Lösliche wird abfiltriert. Der Ätherrückstand kristallisiert nicht beim Stehenlassen. Das erhaltene Amin ist ein gummiartiges Material, das beim Stehenlassen erhärtet. Das rohe Amin wird in die nächste Verfahrensstufe eingesetzt.

Herstellung von N-(3-Chlorpropyl)-5'-methoxylauidanosiniumbromid

4 mMol (1.4 mg) 5'-Methoxylauidanosin werden in 8 ml Dimethylformamid unter leichtem Erwärmen gelöst. Dann werden 1.2 mg (etwa 100 % Überschuß) 1-Brom-3-chlorpropan hinzugegeben, und dann läßt man die Mischung bei Raumtemperatur für fünf Tage stehen. In einigen Fällen kristallisiert nicht umgesetztes 5'-Methoxylauidanosin aus, das sich aber ggf. wieder löst.

Die rötlich-orange Lösung wird mit einer größeren Menge Äther behandelt, und das ausgefallene gummiartige quaternäre Salz wird abdekantiert und in frischem Äther aufgeschlämmt. Nach dem Stehenlassen in Äther für einen Tag wird ein niedrig schmelzender Feststoff erhalten. Ausbeute 1.6 mg, ca. 80 % der Theorie.

4. Herstellung von p-Phenylen-diacrylsäure-diester des N-Propyl-5'-methoxyaudanosins (HH109); (Horenstein-Pahlicke-Esterbildung) gemäß Formel(IV)-HH-109

N-(3-Chlorpropyl)-5'-methoxyaudanosiniumbromid	2.1 mg =	4 mMol
Silber-p-phenylen-diacrylat	0.85 mg =	4 mEq
Wasser	etwa	150 ml

Die Mischung wird in einem offenen Becherglas für etwa 10 bis 15 Minuten unter zeitweiligem Rühren erwärmt. Bei der Siedetemperatur ist das Silbersalz leicht löslich und reagiert mit dem quaternären Bromid. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, direkt filtriert und die wäßrige Lösung wird auf einem Dampfbad zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird dann kontinuierlich für etwa 2 Stunden erwärmt, wobei die Umlagerung zu dem Ester beendet wird.

Der amorphe Rückstand wird mit Isopropanol (etwa 40 ml) erwärmt und heiß von Spuren mechanischer Verunreinigungen abgetrennt. Bei Raumtemperatur fällt ein gummiartiger Rückstand aus dem Filtrat aus, und die Ausfällung wird durch Stehenlassen des Filtrats über Nacht bei -3°C vervollständigt. Die obere Schicht wird abdekantiert, und das zurückbleibende Material in Äthylacetat zweimal aufgeschlämmt.

Auf diese Weise wird ein halbfestes gummiartiges Produkt erhalten, das abfiltriert werden kann. Nach vorsichtigem Trocknen bei 75°C verfestigt sich das gummiartige Material. In diesem Zustand enthält das Material noch Anteile von Wasser. Die Ausbeute beträgt 1.0 mg (etwa 40 %). Die Ausbeuten variieren von Ansatz zu Ansatz. Der Schmelzpunkt des Produktes beträgt 146°C (Zersetzung).

Beispiel 2

Herstellung von Bis-3- $\overline{N}$ -Methyl-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium $\overline{7}$ -propyl-p-phenylen-3,3'-diacetat-dichlorid (LL46)

1. Herstellung des Silber-p-phenylen-diacetats

p-Phenylenessigsäure	4.4 mg = 40 meq
Wasser	60 ml
KOH (1N)	40 ml

Das obige Gemisch wird zum Sieden erhitzt und, falls notwendig, auf einen pH-Wert von 7.0 mit Säure eingestellt. Dann werden 6.8 mg (40 mMol) Silbernitrat zu der gelben heißen Lösung hinzugefügt, wobei ein schwerer Niederschlag ausfällt. Das Gemisch wird abgekühlt, filtriert und der Filterkuchen mit Wasser gewaschen, erneut filtriert und getrocknet. Die Ausbeute ist quantitativ. Es wird ein amorphes, leicht gefärbtes pulverartiges Produkt erhalten, das für die Verwendung in der nächsten Verfahrensstufe noch weiter pulverisiert wird..

2. Herstellung von 5'-Methoxylaudanosin gemäß Formel (III)
3,4-Dimethoxyphenyläthylamin und 3,4,5-Trimethoxy-phenyl-essigsäure werden zusammen in einem Kolben auf 165 bis 190 °C erwärmt, wobei sich Wasserbläschen absetzen. Das erhaltene N-(3,4,5-Trimethoxyphenylacetyl)homoveratrylamin wird aus Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 50 %, Schmelzpunkt 94 °C.

3.9 mg (10 mMol)N-(3,4,5-Trimethoxyphenylacetyl)homoveratrylamin werden in 15 ml Toluol zusammen mit 5 ml POCl₃ für 2 Stunden am Rückfluß erwärmt. Das sich absetzende halbfeste Produkt wird vorsichtig abgetrennt, und dann wird die freie Base durch Zugabe von überschüssiger Natronlauge freigesetzt und mit Benzol extrahiert. Das er-

haltene 6,7-Dimethoxy-1-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-3,4-dihydroisochinolin wird in Aceton oder Benzol mit überschüssigem Methyljodid am Rückfluß erwärmt. Das quartäre Salz, 6,7-Dimethoxy-1-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumjodid fällt dabei aus. Der Schmelzpunkt liegt bei 224 °C.

5.1 mg (10 mMol) 6,7-Dimethoxy-1-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumjodid wird in 50 ml Wasser und 16 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Dann werden 1.1 mg Zinkstaub in kleinen Anteilen zu der siedenden gerührten Lösung hinzugegeben, wobei nach einer Reaktionszeit von etwa 15 bis 20 Minuten die gelbe Färbung verschwindet. Die Mischung wird heiß vom nicht umgesetzten Zink abfiltriert und mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gemacht. Es ist unpraktisch, das teilweise ausgefallene Zinkhydroxid abzutrennen, um die Bildung einer Emulsion zu verhindern. Das gesamte Gemisch wird daher vorsichtig mit Chloroform geschüttelt. Der Rückstand der Chloroformlösung wird erneut in Äther gelöst, und das in Äther Unlösliche wird abgetrennt. Der Ätherrückstand kristallisiert nicht beim Stehenlassen. Das erhaltene Amin ist ein gummiartiges Material, das beim Stehenlassen erhärtet. Das rohe Amin wird in die nächste Verfahrensstufe eingesetzt.

3. Herstellung von N-(3-Chlorpropyl)-5'-methoxylaudanoniumbromid gemäß Formel (V)

1.4 mg (4 mMol) 5'-Methoxylaudanosen werden in 8 ml Dimethylformamid unter leichtem Erwärmen gelöst. Dann werden 1.2 mg (etwa 100 % Überschuß) 1-Brom-3-chlor-propan hinzugegeben, und die Mischung wird dann für fünf Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Manchmal fällt etwas nicht umgesetztes Laudanosin in kristalliner Form aus, das sich jedoch im allgemeinen wieder löst.

Die rötlich-orange Lösung wird mit einer größeren Menge Äther behandelt, und das ausgefallene gummiartige quartäre Salz wird abdekantiert und in frischem Äther aufgeschlämmt. Nach dem Stehenlassen in Äther für einen Tag erhält man einen niedrig schmelzenden Feststoff in einer Ausbeute von 1.6 mg (etwa 80 % der Theorie).

4. Herstellung von p-Phenylenessigsäure-diester des N-Propyl-5'-methoxyaudanosin (LL46); (Horenstein-Pahlicke-Esterbildung) gemäß Formel (VI) LL 46

N-(3-Chlorpropyl)-5'-methoxyaudanosiniumbromid

	2.1 mg = 4 mMol
Silber-p-phenylen-diacetat	0.85 mg = 4 mEq
Wasser	etwa 150 ml

Das Gemisch wird in einem offenen Becherglas für etwa 10 bis 15 Minuten unter zeitweiligem Rühren erwärmt. Bei der Siedetemperatur löst sich das Silbersalz und reagiert mit dem quartären Bromid. Danach wird das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, direkt filtriert, und dann wird die wässrige Lösung auf einem Dampfbad zur Trockne eingeeengt. Bei dem anschließenden Erwärmen des Rückstandes für etwa 2 Stunden wird die Umlagerung zum Ester vervollständigt.

Der amorphe Rückstand wird mit Isopropandol (etwa 10 ml) erwärmt und heiß von Spuren mechanischer Verunreinigungen abgetrennt. Aus dem Filtrat fällt bei Raumtemperatur ein gummiartiger Niederschlag aus, der sich beim Stehenlassen des Filtrats über Nacht bei -3°C vervollständigt. Die obere Schicht wird abdekantiert, und das zurückbleibende Material wird in Äthylacetat zweimal aufgeschlämmt. Auf diese Weise wird ein halbfestes Produkt erhalten, das abfiltriert werden kann. Nach dem vorsichtigen Trocknen bei 75°C verfestigt sich das gummiartige Material. In dieser Form enthält der Rückstand noch Spuren von Wasser. Die Ausbeute beträgt 1.0 mg (etwa 10 %). Die Ausbeuten variieren von Ansatz zu Ansatz. Der Schmelzpunkt liegt bei 80 bis 90°C (Zersetzung).

Beispiel 3

Herstellung von Bis-3- $\overline{N}$ -Methyl-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium/-propyl-p-phenylen-3,3'-diacrylat-dichlorid (GG195)

1. Herstellung von Silber-p-phenylen-diacrylat

p-Phenylen-diacrylsäure	4.4 mg = 40 meq
Wasser	60 ml
KOH (1N)	40 ml

Das Gemisch wird zum Sieden erhitzt und, falls notwendig, auf den pH-Wert von 7.0 mit Säure eingestellt. Dann werden 6.8 mg (40 mMol) Silbernitrat zu der gelben heißen Lösung hinzugegeben, wobei ein schwerer Niederschlag ausfällt. Das Gemisch wird abgekühlt, filtriert, der Filterkuchen mit Wasser gewaschen, erneut filtriert und getrocknet. Die Ausbeute ist quantitativ. Es fällt ein amorphes, leicht gefärbtes pulverartiges Produkt an, das für die Verwendung in der nächsten Verfahrensstufe weiter pulverisiert wird.

2. Herstellung von 3-Chlorpropyl-laudanosiniumbromid gemäß Formel (VII)

1.4 mg (4 mMol) Laudanosin werden in 8 ml Dimethylformamid unter leichtem Erwärmen gelöst. Dann werden 1.2 mg (etwa 100 % Überschuß) 1-Brom-3-chlorpropan hinzugegeben, und die Mischung wird dann für 5 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. In einigen Fällen fällt nicht umgesetztes Laudanosin in kristalliner Form aus, das sich jedoch im allgemeinen wieder löst.

Die rötlich-orange Lösung wird mit einer größeren Menge Äther behandelt. Dann wird das ausgefallene gummiartige quartäre Salz abdekantiert und in frischem Äther aufgeschlämmt. Nach dem Stehenlassen in Äther für einen Tag

wird ein niedrig schmelzender Feststoff erhalten in einer Ausbeute von 1.6 mg (ca. 80 % der Theorie).

3. Herstellung von p-Phenylen-diacrylsäurediester des N-Propyllaudanosin (GG195); (Horenstein-Pahlicke-Esterbildung) gemäß Formel(VIII) - GG195

N-(3-Chlorpropyl)-laudanosiniumbromid	2.1 mg = 4 mMol
Silber p-phenylen-diacrylat	0.85 mg = 4 mEq
Wasser	etwa 150 ml

Das Gemisch wird in einem offenen Becherglas für etwa 10 bis 15 Minuten unter zeitweiligem Rühren erwärmt. Bei der Siedetemperatur löst sich das Silbersalz und reagiert mit dem quartären Bromid. Das Gemisch wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt, direkt filtriert, und die wässrige Lösung wird dann auf einem Dampfbad zur Trockne eingeengt. Bei dem kontinuierlichen Erhitzen des Rückstandes für etwa 2 Stunden wird die Esterumbildung verbollständigt.

Der amorphe Rückstand wird in Isopropanol (etwa 40 ml) erhitzt und heiß von Spuren mechanischer Verunreinigungen abgetrennt. Aus dem Filtrat fällt bei Raumtemperatur ein gummiartiges Produkt aus, wobei die Ausfällung beim Stehen über Nacht bei etwa -3 °C vervollständigt wird. Die obere Schicht wird abdekantiert und das zurückgehaltene Material zweimal in Äthylacetat aufgeschlämmt. Auf diese Weise wird ein halbfestes Produkt erhalten, das abfiltriert wird. Nach dem vorsichtigen Trocknen bei 75 °C erhärtet das gummiartige Material. In diesem Stadium enthält das Material noch unterschiedliche Mengen von Wasser. Die Ausbeute beträgt 1.0 mg (etwa 40 %). Die Ausbeuten variieren von Ansatz zu Ansatz. Der Schmelzpunkt liegt bei 151 °C (Zersetzung).

Beispiel 4

Herstellung von Bis-3- $\overline{N}$ -Methyl-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium $\overline{7}$ -propyl-p-phenylen-3,3'-diacetat-dichlorid (KK100)

1. Herstellung von Silber-p-phenylendiacetat

p-Phenylenessigsäure	4.4 mg	=	40 meq
Wasser	60 ml		
KOH (1N)	40 ml		

Die Mischung wird zum Sieden erwärmt und, falls notwendig, auf einen pH-Wert von 7.0 mit Säure eingestellt. Dann werden 6.8 mg (40 mMol) Silbernitrat zu der heißen gelben Lösung hinzugegeben, wobei ein schwerer Niederschlag ausfällt. Das Gemisch wird gekühlt, filtriert und der Filterkuchen mit Wasser gewaschen, erneut filtriert und getrocknet. Die Ausbeute ist quantitativ. Das Produkt fällt in Form eines amorphen, leicht gefärbten Pulvers an, das zur Weiterverarbeitung in der nächsten Verfahrensstufe weiter pulverisiert wird.

2. Herstellung von 3-Chlorpropyl-laudanosiniumbromid gemäß Formel(IX)

1.4 mg (4 mMol) Laudanosin werden in 8 ml Dimethylformamid unter leichtem Erwärmen gelöst. Dann werden 1.2 mg (etwa 100 % Überschuß) 1-Brom-3-chlorpropan hinzugegeben, und das Gemisch wird dann bei Raumtemperatur für 5 Tage stehengelassen. In einigen Fällen fällt kristallines, nicht umgesetztes Laudanosin aus, das sich aber im allgemeinen wieder löst.

Die rötlich-orange Lösung wird mit einer großen Menge Äther behandelt und das ausgefallene gummiartige quartäre Salz abdekantiert und mit frischem Äther aufgeschlämmt. Nach dem Stehenlassen in Äther für einen Tag wird ein niedrig

schmelzender Feststoff in einer Ausbeute von 1.6 mg (ca. 80 % der Theorie) erhalten.

3. Herstellung von p-Phenyllessigsäure-diester des N-Propyl-laudanosins (KK100); (Horenstein-Pahlicke-Esterbildung) gemäß Formel (X) - KK 100

N-(3-Chlorpropyl)-laudanosiniumbromid	2.1 mg	=	4 mMol
Silber-p-phenylendiacetat	0.85 mg	=	4 mEq
Wasser	etwa		150 ml

Das obige Gemisch wird wie in Beispiel 3 (Verfahrensstufe 3) beschrieben in einem offenen Becherglas erwärmt und dann ebenso aufgearbeitet. Dann wird der erhaltene amorphe Rückstand ebenfalls wie in Beispiel 3 bei der Verfahrensstufe 3 beschrieben in etwa 40 ml Isopropanol erwärmt und wie dort beschrieben aufgearbeitet.

Das obige Produkt (KK100) wird in einer Ausbeute von 1.0 mg (etwa 40 %) erhalten. Die Ausbeuten variieren von Ansatz zu Ansatz. Der Schmelzpunkt liegt bei 80 bis 90 °C (Zersetzung).

Beispiel 5

Die pharmazeutische Zubereitung (HH109) wird in Wasser zur Bildung einer Injektionslösung in einer Konzentration von 5 mg/ml gelöst. Die Lösung wird dann in eine 10 ml Ampulle gegeben, die dann luftdicht verschlossen wird.

Beispiel 6

50 mg des sterilen Pulvers HH109 werden aseptisch in einer 10 ml Ampulle verpackt, und dann wird die Ampulle luftdicht mit einem Gummistopfen verschlossen. Aus dem Pulver kann durch Zugabe von 10 ml sterilem Wasser eine Injektionslösung hergestellt werden mit einer Konzentration von 0,5 % 5 mg/ml.

Beispiel 7

Die erfindungsgemäßen Verbindungen HH109, GG195, KK100 und LL46 werden getrennt voneinander in 0.9 %iger Salzlösung unter Bildung einer Lösung mit einer Konzentration von 2 mg/ml gelöst. Dann werden Rhesusaffen mit Halothan, Stickoxid und Sauerstoff anästhesiert, wobei die Konzentration des Halothans bei 1.0 % gehalten wurde. An die Oberschenkelgefäße wurden dann Arterien- und Venenkatheder angeschlossen, um das Mittel zu verabreichen und den Arterien- druck zu messen. Es wurde eine kontrollierte Belüftung durch eine endotrachale Röhre gewährleistet. Dann wurden Twitch- und Tetanuskontraktionen des Tibialis-Anterior-Muskels indirekt durch den Sciatusnerv verursacht. In ähnlicher Weise wurde das Arteriendruck-Elektrokardiogramm (Linie 1), die Herztätigkeit und die Muskelfunktion registriert.

Wie der folgenden Tabelle 1 zu entnehmen ist, erhielten vier von sechs Tieren jede der aufgelisteten Verbindungen. Vier zusätzliche Tiere erhielten Succinylcholinchlorid oder d-Tubocurarinchlorid als Kontrollverabreichung. Die Aufstellung zeigt die Dosis, die benötigt wird, um eine 95 %ige Blockierung der Twitch-Reaktion des Tibialis-anterior-Muskels unter anästhetischen Bedingungen in jeder Serie der Tiere, die jedes Mittel erhalten hatten, zu verursachen. Weiterhin ist in der Tabelle der Bereich der Wirkungsdauer für jede Verbindung bei den Tierversuchen registriert. Die Wirkungsdauer ist definiert als die Zeitspanne von der Injektion des Mittels bis zur vollen Wiederherstellung der Twitch-Reaktion des Tibialis-anterior-Muskels.

Die Wirkungsdauer dieser Verbindungen in Affen ist aussagekräftiger hinsichtlich der möglichen Wirkungsdauer der Verbindungen in Menschen als Versuche in anderen Gattungen, z.B. Katzen und Hunden und zwar deshalb, weil angenommen

wird, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen durch Enzyme (Plasmacholinesterase) zerlegt bzw. hydrolisiert werden. Diese Enzyme kommen bei Menschen, Affen, Katzen und Hunden vor. Die Hydrolyserate einer jeden Verbindung durch diese Enzyme wird als der entscheidende Faktor für die Wirkungs-
dauer der Verbindung im Körper angenommen. Es ist bekannt, daß die Wirksamkeit der Plasmacholinesterase des Rhesus-
affen der des Menschen am ähnlichsten ist. (Vergleiche da-
zu Hobbiger and Peck, British Journal of Pharmacology 37:
258-271, 1969).

Tabelle 1

Wirksamkeit der neuromuskulären Blockierung ausgewählter
Verbindungen im Rhesusaffen

Verbindung	Zahl der getesteten Tiere	ED ₉₅ * (MG/MG-Kation)	Wirkungsdauer in Min. (Injektion bis zur Wiederherstel- lung)
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
Succinyl- cholin	4	1.0 - 2.0	4 - 6
1-Tubo- curarin	4	0.2 - 0.4	30 - 50

* ED₉₅ bedeutet die Dosis, die notwendig ist, um eine
95 %ige Blockierung der Twitch-Reaktion des Tibialis-
anterior-Muskels zu stimulieren und zwar indirekt bei
bei 0.15 Hz über den Sciaticnerv.

Beispiel 8

Bis-3- $\overline{N}$ -Methyl-1-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium $\overline{7}$ -propyl-p-phenylen-3,3'-diacrylat-dimesylat wird in einen Ionenaustauscher durch Umsetzung von HH109 mit Silbermesylat hergestellt. Das Dichlorid HH109 wird wie das Silbermesylat in Wasser gelöst. Das Reaktionsgemisch wird dann gerührt, um das Silberchlorid auszufällen. Das Gemisch wird durch einen Papierfilter filtriert, um das Silberchlorid abzutrennen, wobei das Mesylatsalz in Lösung bleibt. Das Wasser wird im Vakuum abgezogen.

Beispiel 9

Bis-3- $\overline{N}$ -Methyl-1-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium $\overline{7}$ -propyl-p-phenylen-3,3'-diacrylat-ditosylat wird in einem Ionenaustauscher durch Umsetzung von HH109 mit Silbertosylat hergestellt. Das Dichlorid HH109 wird wie das Silbertosylat in Wasser gelöst. Die Reaktionsmischung wird gerührt, wobei das Silberchlorid ausfällt. Das Reaktionsgemisch wird durch einen Papierfilter filtriert, um das Silberchlorid abzutrennen und wobei das Tosylatsalz in Lösung verbleibt. Das Wasser wird im Vakuum abgezogen.

Beispiel 10

Herstellung von Bis-3- $\overline{N}$ -Methyl-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium $\overline{7}$ -propyl-m-phenylen-3,3'-diacrylat-dichlorid (LL39)

1. Herstellung von Silber-m-phenylen-diacrylat

m-Phenylen-diacrylsäure	4.4 mg	=	40 meq
Wasser	60 ml		
KOH (1N)	40 ml		

Das Reaktionsgemisch wird zum Sieden erhitzt und, wenn nötig, auf den pH-Wert von 7.0 mit Säure eingestellt. Dann werden 6.8 mg (40 mMol) Silbernitrat zu der gelben heißen Lösung hinzugefügt, wobei ein schwerer Niederschlag ausfällt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, filtriert, der Filterkuchen wird mit Wasser gewaschen, erneut filtriert und getrocknet. Die Ausbeute ist quantitativ. Das Produkt fällt als amorphes, leicht gefärbtes Pulver an, das zur Verwendung in der nächsten Verfahrensstufe weiter pulverisiert wird.

2. Herstellung von 5'-Methoxyaudanosin gemäß Formel(XI)
3,4-Dimethoxyphenyläthylamin und 3,4,5-Trimethoxyphenyl-essigsäure werden zusammen in einem Kolben auf 165 bis 195 °C erwärmt, wobei sich Wasserbläschen absetzen. Das erhaltene N-(3,4,5-Trimethoxyphenylacetyl)homoveratrylamin wird aus Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 80 %, Schmelzpunkt 94 °C.

3.9 mg (10 mMol)N-(3,4,5-Trimethoxyphenylacetyl)homoveratrylamin werden mit 15 ml Tluol zusammen mit 5 ml POCl₃ für zwei Stunden am Rückfluß erwärmt. Das sich absetzende halb feste Produkt wird vorsichtig abgetrennt (POCl₃-Überschuß), und dann wird die freie Base durch Zugabe von überschüssiger Natronlauge freigesetzt und mit Benzol extrahiert. Das 6,7-Dimethoxy-1-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-3,4-dihydroisochinolin wird in Aceton oder Benzol mit überschüssigem Methyljodid am Rückfluß erwärmt. Das quartäre Salz, 5,7-Dimethoxy-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumjodid fällt aus der Lösung aus. Der Schmelzpunkt liegt bei 224 °C.

5.1 mg (10 mMol) 6,7-Dimethoxy-1-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumjodid wird in 80 ml Wasser und 16 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Dann werden 1.1 mg Zinkstaub in kleinen Anteilen zu der siedenden gerührten Lösung hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit

von etwa 15 bis 20 Minuten verschwindet die gelbe Färbung. Das Gemisch wird heiß filtriert und auf diese Weise das nicht umgesetzte Zink abgetrennt und dann mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gemacht. Es ist unpraktisch, das zum Teil ausgefallene Zinkhydroxid abzutrennen, um die Bildung einer Emulsion zu verhindern. Das gesamte Gemisch wird vorsichtig mit Chloroform geschüttelt. Der Chloroformrückstand wird erneut in Äther gelöst und das in Äther Unlösliche abgetrennt. Der Ätherrückstand kristallisiert nicht beim Stehenlassen. Das erhaltene Amin ist ein gummiartiges Material, das beim Stehenlassen erhärtet. Das rohe Amin wird in die nächste Verfahrensstufe eingesetzt.

3. Herstellung von N-(3-Chlorpropyl)-5'-methoxyaudanosiniumbromid

5'-Methoxyaudanosin (1.4 mg = 4 mMol) wird in 8 ml Dimethylformamid unter leichtem Erwärmen gelöst. Dann werden 1.2 mg (etwa 100 % Überschuß) 1-Brom-3-chlorpropan hinzugegeben, und dann wird die Mischung bei Raumtemperatur für fünf Tage stengelassen. In einigen Fällen nicht umgesetztes 5'-Methoxyaudanosin in kristalliner Form aus, das sich im allgemeinen aber wieder löst.

Die rötlich-orange Lösung wird wie in Beispiel 3 bei der Verfahrensstufe 3 beschrieben aufgearbeitet. Das erhaltene Feststoffprodukt fällt in einer Ausbeute von 1.6 mg (ca. 80 % der Theorie) an.

4. Herstellung von m-Phenylen-diacrylsäure-diester des N-Propyl-5'-methoxyaudanosins (LL39); (Horenstein-Pahlicke-Esterbildung) gemäß Formel(XII) - LL 39

N-(3-chlorpropyl)-5'-methoxyaudanosiniumbromid

	2.1 mg	=	4 mMol
Silber-m-phenylen-diacrylat	0.85 mg	=	4 mEq
Wasser	etwa		150 ml

Das Gemisch wird in einem offenen Becherglas für etwa 10 bis 15 Minuten unter zeitweiligem Rühren zum Sieden erhitzt. Bei der Siedetemperatur löst sich das Silbersalz und reagiert mit dem quartären Bromid. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, direkt filtriert, und dann wird die wässrige Lösung auf dem Wasserbad zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird für etwa 2 Stunden auf dem Dampfbad (190 °C) erwärmt, wonach die Esterbildung beendet ist (siehe Reaktionsschema 4).

Der amorphe Rückstand wird in Isopropanol (etwa 40 ml) erwärmt und heiß von den Spuren mechanischer Verunreinigungen abgetrennt. Die gummiartige Ausfällung wird bei Raumtemperatur abfiltriert, wobei sich die Ausfällung beim Stehenlassen über Nacht bei -3 °C vervollständigt. Die obere Schicht wird abdekantiert und das zurückbleibende Material in Äthylacetat zweimal aufgeschlämmt. Das auf diese Weise erhaltene gummiartige Material ist halbfest und kann abfiltriert werden. Nach dem vorsichtigen Trocknen bei 75 °C verfestigt sich das gummiartige Material. In dieser Phase enthält das Material noch Reste von Wasser. Die Ausbeute beträgt 1.0 mg (etwa 10 %). Die Ausbeuten variieren von Ansatz zu Ansatz. Der Schmelzpunkt liegt bei 80 bis 90 °C (Zersetzung).

Eine pharmazeutische Zubereitung der Verbindung LL39 wurde wie in Beispiel 5 oder Beispiel 6 beschrieben hergestellt.

Beispiel 11

Die Verbindung des Beispiels 10 (LL-39) wurde zu dem Dimesylatsalz in einem Ionenaustauscher bei Umsetzung von LL39 mit Silbermesylat umgelagert. Das Dichlorid (LL39) wurde wie das Silbermesylat in Wasser gelöst. Die Reaktionsmischung wurde unter Bildung des Silberchlorids gerührt. Die Mischung wurde dann durch einen Papierfilter filtriert, um das Silberchlorid von der Mesylatsalzlösung abzutrennen. In der wäss-

rigen Lösung befindet sich das Bis-3- N-Methyl-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium -propyl-m-phenylen-3,3'-diacrylat-dimesylat. Das Wasser wurde im Vakuum abgezogen.

Beispiel 12

Die Verbindung des Beispiels 10 (LL-39) wurde in das Ditosylatsalz in einem Ionenaustauscher durch Umsetzung von LL39 mit Silbertosylat umgewandelt. Das Dichlorid (LL39) war wie das Silbertosylat in Wasser gelöst. Die Reaktionsmischung wurde unter Ausfällen des Silberchlorids gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann durch einen Papierfilter filtriert, um das Silberchlorid von der Tosylatsalzlösung abzutrennen. In der Lösung befand sich das Bis-3- $\overline{N}$ -Methyl-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium $\overline{7}$ -propyl-m-phenylen-3,3'-diacrylat-ditosylat. Das Wasser wurde im Vakuum abgezogen.

Beispiel 13

Gemäß den Verfahren der obigen Beispiele wurden die folgenden Verbindungen als Dichloride hergestellt:

NO.	MP(°C)	N	B, C - Stellung	W	Y	Z	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
GG32	104 °C	3	para	CH=CH	CH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H
GG45	87 °C	3	para	"	"	CH ₃	"	"	"	"
GG46	133 °C	2	para	"	"	"	"	"	"	"
GG122	92 °C	3	meta	"	"	"	"	"	"	"
GG179	181 °C	2	para	"	"	"	OCH ₃	"	"	"
HH79	75 °C	3	para	"	"	"	"	"	"	"
MM168	80 °C	3	para	"	"	"	H	"	"	OCH ₃
KK186	101 °C	3	meta	"	"	3,4-di-methoxy-benzyl	H	"	"	H
LL39	93 °C	3	meta	"	"	3,4,5-tri-methoxy-benzyl	H	"	"	H
NN106	97 °C	3	meta	CH ₂	"	3,4-di-methoxy-benzyl	H	"	"	H
OO155	80 °C	3	meta	CH ₂	"	3,4,5-tri-methoxy-benzyl	H	"	"	H

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin B und C gleich oder verschieden sind, B in p- oder m-Stellung zu C steht und B und C jeweils für einen Rest der allgemeinen Formel (III) stehen, worin W eine -CH=CH-Gruppe, oder eine -CH₂-Gruppe ist n 2, 3 oder 4 ist,
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und R₇ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Alkoxygruppen mit 1 bis 4 C-Atomen stehen,
Y ein Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen ist und
X⁻ für ein äquivalentes pharmazeutisch verträgliches Anion steht, vorausgesetzt, daß wenigstens einer der Reste R₁ bis R₄ ein Alkoxyrest und wenigstens einer der Reste R₅ bis R₇ ein Alkoxyrest ist, gekennzeichnet dadurch, daß man, im Falle W die Bedeutung -CH=CH- hat
 - a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V),
worin n, W, Y und jeder der Reste R₁ bis R₇ die oben angegebene Bedeutung hat und Q und Q' funktionelle Atome bzw. Gruppen sind, die miteinander unter Bildung einer Esterbindung reagieren, umgesetzt oder
 - b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI),
worin Y und jeder der Reste R₁ bis R₇ die obige Bedeutung hat mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VII), worin J ein Halogenatom ist und W und n die oben angegebene Bedeutung haben, quartärnisiert oder
 - c) die entsprechende ditertiäre Base der allgemeinen Formel (VIII), worin n, W und jeder der Reste R₁ bis R₇ die oben angegebene Bedeutung hat, alkyliert oder die entsprechende monotiäre Base, in der eine Y-Gruppe, definiert wie oben angegeben, mit einem

der Isochinoliniumstickstoffatome verbunden ist mit einem geeigneten Alkylierungsmittel für die Einführung einer oder zwei Y-Gruppen behandelt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man in Verfahren (a) ein Salz der allgemeinen Formel (IX), worin die Substituenten W, n, Y und R₁ bis R₇ die in Punkt 1 angegebenen Bedeutung haben und Q ein Halogenatom ist, einsetzt.
3. Verfahren nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß Q ein Chlor-, Brom- oder Jodrest ist.
4. Verfahren nach Punkt 2 oder 3, gekennzeichnet dadurch, daß Q ein Chlorrest ist.
5. Verfahren nach einem der Punkte 2 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß das Salz erwärmt wird.
6. Verfahren nach Punkt 5, gekennzeichnet dadurch, daß man bei einer Temperatur von 90 bis 170 °C arbeitet.
7. Verfahren nach einem der Punkte 2 bis 6, gekennzeichnet dadurch, daß das Salz hergestellt wird durch die Umsetzung des Silbersalzes des Anions mit einem Halogenid des Kations.
8. Verfahren nach Punkt 7, gekennzeichnet dadurch, daß man als Halogenid ein Bromid verwendet.
9. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß in dem Verfahren a) Q für Wasserstoff und Q' für eine Carboxylgruppe oder ein reaktives Derivat davon steht.
10. Verfahren nach Punkt 9, gekennzeichnet dadurch, daß man als reaktives Derivat ein Säurehalogenid verwendet.

11. Verfahren nach den Punkten 9 oder 10, gekennzeichnet dadurch, daß man als reaktives Derivat das Säurechlorid verwendet.
12. Verfahren nach den Punkten 9, 10 oder 11 gekennzeichnet dadurch, daß man die Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel vornimmt.
13. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß in dem Verfahren b) J für einen Jodidrest steht.
14. Verfahren nach Punkt 13, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel vorgenommen wird.
15. Verfahren nach den Punkten 1, 12 oder 13, gekennzeichnet dadurch, daß man in dem Verfahren b) die umzusetzenden Verbindungen bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsmediums erwärmt.
16. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man in dem Verfahren c) als Alkylierungsmittel ein reaktives Esterderivat eines Alkohols YOH verwendet.
17. Verfahren nach Punkt 16, gekennzeichnet dadurch, daß man als Alkylierungsmittel ein Alkylhalogenid verwendet.
18. Verfahren nach Punkt 16 oder 17, gekennzeichnet dadurch, daß man als Alkylierungsmittel ein Alkylbromid, Alkylchlorid oder Alkyljodid verwendet.
19. Verfahren nach einem der Punkte 1 und 16 bis 18, gekennzeichnet dadurch, daß man das Verfahren c) in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels durchführt.

20. Verfahren nach einem der Punkte 1 und 16 bis 19, gekennzeichnet dadurch, daß die miteinander reagierenden Verbindungen im Verfahren c) auf die Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches erwärmt werden.
21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel I verwendet, in der C in p-Stellung zu B steht.
22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel I verwendet, in der C in m-Stellung zu B steht.
23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß der Rest X ein Jodid-, Mesylat-, Tosylat-, Bromid-, Chlorid-, Sulfat-, Phosphat-, Hydrogenphosphat, Acetat- oder Propionatrest ist.
24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß n 3 ist, Y ein Methylrest ist, R₁ und R₄ Wasserstoffatom und R₂ und R₃ Methoxygruppen sind und R₅, R₆ und R₇ Methoxygruppen in der 3-, 4- und 5-Stellung am Phenylring sind.
25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß n 3 ist, Y eine Methylgruppe ist, R₁ und R₄ Wasserstoffatom und R₂ und R₃ Methoxygruppen sind, R₇ ein Wasserstoffatom ist und R₅ und R₆ Methoxygruppen in 3- und 4-Stellung am Phenylring sind.
26. Verfahren nach Punkt 1, zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin B und C gleich oder verschieden sind und B in p- oder m-Stellung zu C steht und B und C für einen Rest der Formel (IIIa) stehen

worin m 1 ist,

n 2, 3 oder 4 ist,

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ und R_7 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Alkoxygruppen mit 1 bis 4 C-Atomen stehen,

Y ein Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen ist und

X^- für ein Äquivalent eines pharmazeutisch verträglichen Anions steht, vorausgesetzt, daß wenigstens einer der Reste R_1 bis R_4 ein Alkoxyrest und wenigstens einer der Reste R_5 bis R_7 ein Alkoxyrest ist, gekennzeichnet dadurch, daß man

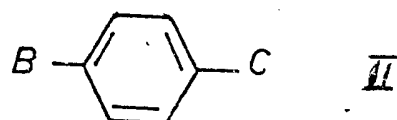
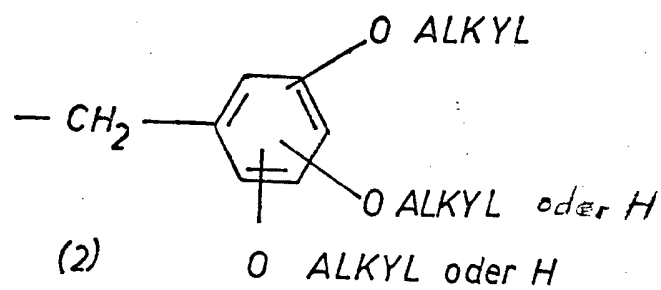
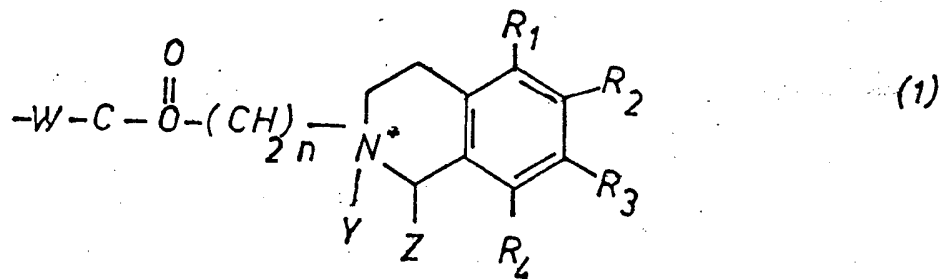
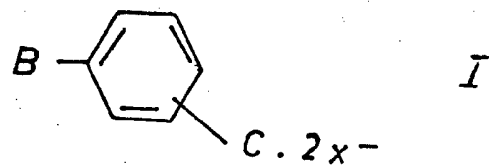
- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (Va),
, worin n, m, Y und die Reste R_1 bis R_7 die oben angegebene Bedeutung der allgemeinen Formel I haben und Q und Q' funktionelle Atome oder Gruppen sind, die miteinander unter Bildung einer Esterbindung reagieren, umgesetzt oder
- b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI), worin Y und die Reste R_1 bis R_7 die oben angegebene Bedeutung der allgemeinen Formel I haben mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VIIa), worin J ein Halogenatom ist und m und n die oben angegebene Bedeutung gemäß der Formel I haben, quartärnisiert oder
- c) die ditertiäre Base der allgemeinen Formel (VIIIa), worin n, m und die Reste R_1 bis R_7 die obige Bedeutung gemäß der Formel I haben, alkyliert oder die entsprechende monotertiäre Base, in der die Y-Gruppe, definiert wie in der allgemeinen Formel I, mit einem der Isochinoliumstickstoffatome verbunden ist, mit einem geeigneten Alkylierungsmittel für die Einführung einer oder zwei Y-Gruppen umgesetzt.

27. Verfahren nach Punkt 26, gekennzeichnet dadurch, daß man in das Verfahren a) ein Salz der allgemeinen Formel (IXa) einsetzt, worin m, n, Y und R₁ bis R₇ die oben angegebene Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben und Q ein Halogenatom ist.
28. Verfahren nach Punkt 27, gekennzeichnet dadurch, daß Q ein Chlor-, Brom- oder Jodrest ist.
29. Verfahren nach den Punkten 27 oder 28, gekennzeichnet dadurch, daß Q ein Chloratom bzw. Chloridrest ist.
30. Verfahren nach den Punkten 27, 28 oder 29, gekennzeichnet dadurch, daß man das Salz erwärmt.
31. Verfahren nach Punkt 30, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Temperatur von 90 °C bis 140 °C verwendet.
32. Verfahren nach einem der Punkte 27 bis 31, gekennzeichnet dadurch, daß man das Salz herstellt durch Umsetzung des Silbersalzes des Anions mit dem Halogenid des Kations.
33. Verfahren nach Punkt 32, gekennzeichnet dadurch, daß man als Halogenid ein Bromid verwendet.
34. Verfahren nach Punkt 26, gekennzeichnet dadurch, daß in Verfahren a) Q Wasserstoff und Q' ein Carboxylrest oder ein reaktives Derivat davon ist.
35. Verfahren nach Punkt 34, gekennzeichnet dadurch, daß das reaktive Derivat ein Säurehalogenid ist.
36. Verfahren nach den Punkten 34 oder 35, gekennzeichnet dadurch, daß das reaktive Derivat ein Säurechlorid ist.

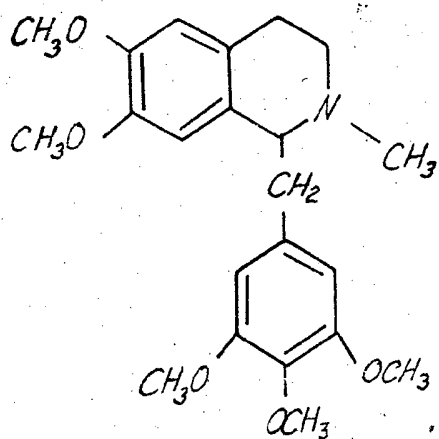
37. Verfahren nach den Punkten 34, 35 oder 36, gekennzeichnet dadurch, daß es in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels durchgeführt wird.
38. Verfahren nach Punkt 26, gekennzeichnet dadurch, daß in dem Verfahren b) J ein Jodrest ist.
39. Verfahren nach Punkt 38, gekennzeichnet dadurch, daß es in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels durchgeführt wird.
40. Verfahren nach den Punkten 26, 36 oder 37, gekennzeichnet dadurch, daß in dem Verfahren b) die Reaktionsteilnehmer auf die Rückflußtemperatur des Reaktionsmediums erwärmt werden.
41. Verfahren nach Punkt 26, gekennzeichnet dadurch, daß man bei dem Verfahren c) als Alkylierungsmittel ein reaktives Esterderivat eines Alkohols YOH verwendet.
42. Verfahren nach Punkt 41, gekennzeichnet dadurch, daß man als Alkylierungsmittel ein Alkylhalogenid verwendet.
43. Verfahren nach Punkt 41 oder 42, gekennzeichnet dadurch, daß man als Alkylierungsmittel ein Alkylbromid, Alkylchlorid oder Alkyljodid verwendet.
44. Verfahren nach einem der Punkte 26 und 41 bis 43, gekennzeichnet dadurch, daß man das Verfahren c) in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels durchführt.
45. Verfahren nach einem der Punkte 26 und 41 bis 43, gekennzeichnet dadurch, daß man beim Verfahren c) die Reaktionsteilnehmer auf die Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches erwärmt.

46. Verfahren nach einem der vorhergehenden Punkte 26 bis 45, gekennzeichnet dadurch, daß in der Verbindung der allgemeinen Formel (I) C in p-Stellung zu B steht.
47. Verfahren nach einem der vorhergehenden Punkte 26 bis 45, gekennzeichnet dadurch, daß in der Verbindung der allgemeinen Formel (I) C in m-Stellung zu B steht.
48. Verfahren nach einem der vorhergehenden Punkte 26 bis 47, gekennzeichnet dadurch, daß in der Verbindung der allgemeinen Formel (I) X ein Jodid-, Mesylat-, Tosylat-, Bromid-, Chlorid-, Sulfat-, Phosphat-, Hydrogenphosphat-, Acetat- oder Propionatrest ist.
49. Verfahren nach einem der vorhergehenden Punkte 26 bis 48, gekennzeichnet dadurch, daß in der Verbindung der allgemeinen Formel (I) n 3 ist, Y ein Methylrest, m 1 ist, R_1 und R_2 Wasserstoff, R_2 und R_3 Methoxygruppen sind, R_7 Wasserstoff ist und R_5 und R_6 Methoxygruppen in 3- und 4-Stellung am Phenylring sind.
50. Verfahren nach einem der vorhergehenden Punkte 26 bis 48, gekennzeichnet dadurch, daß in der Verbindung der allgemeinen Formel (I) n 3 ist, Y ein Methylrest ist, m 1 ist, R_1 und R_2 Wasserstoff, R_2 und R_3 Methoxygruppen sind und R_5 , R_6 und R_7 Methoxygruppen in den 3-, 4- und 5-Stellungen am Phenylring sind.

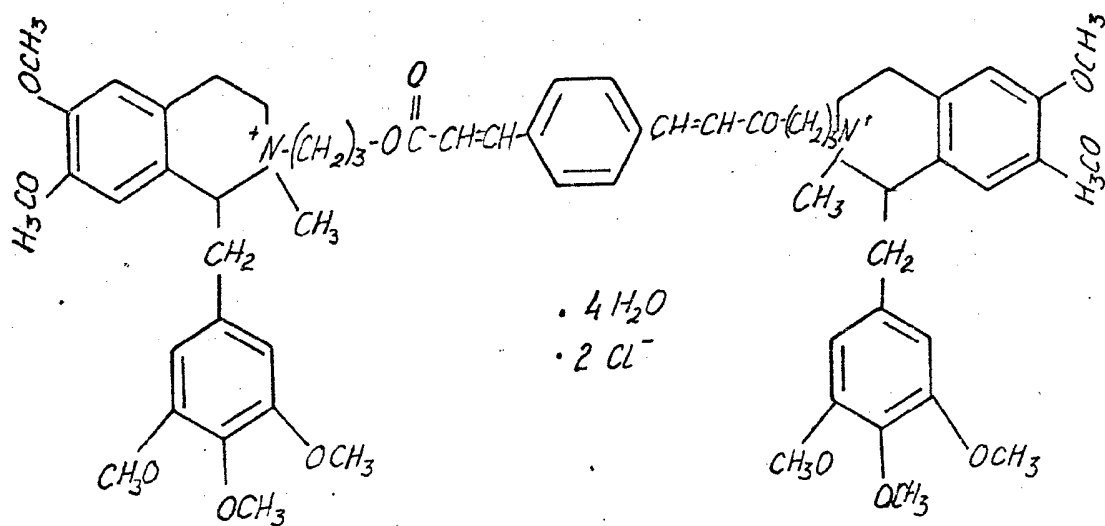
Hierzu 16 Seiten Formeln



-38-210690



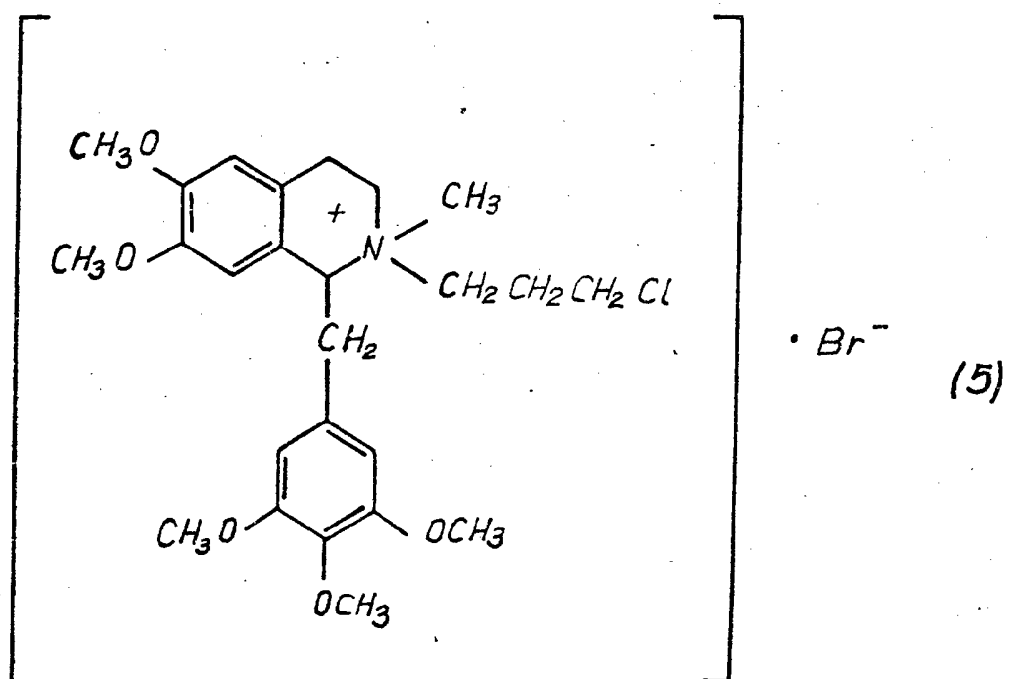
(3)

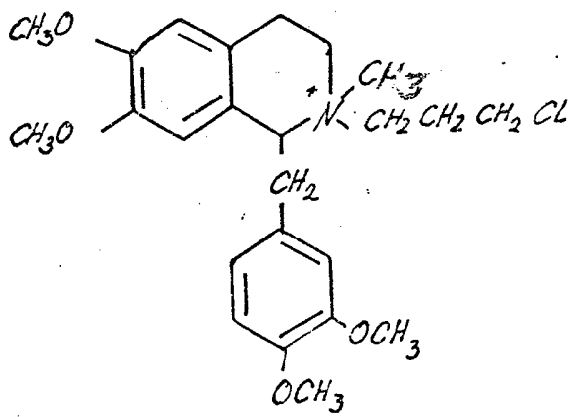
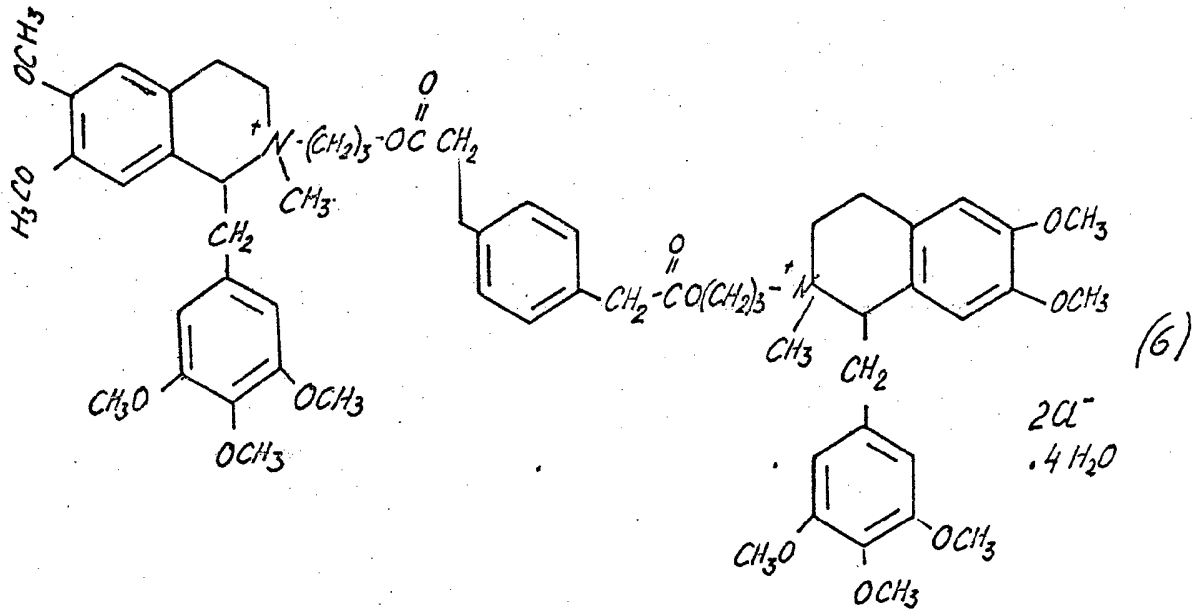


(4)

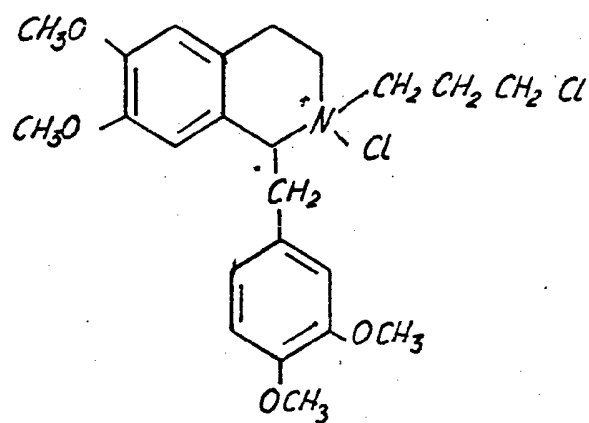
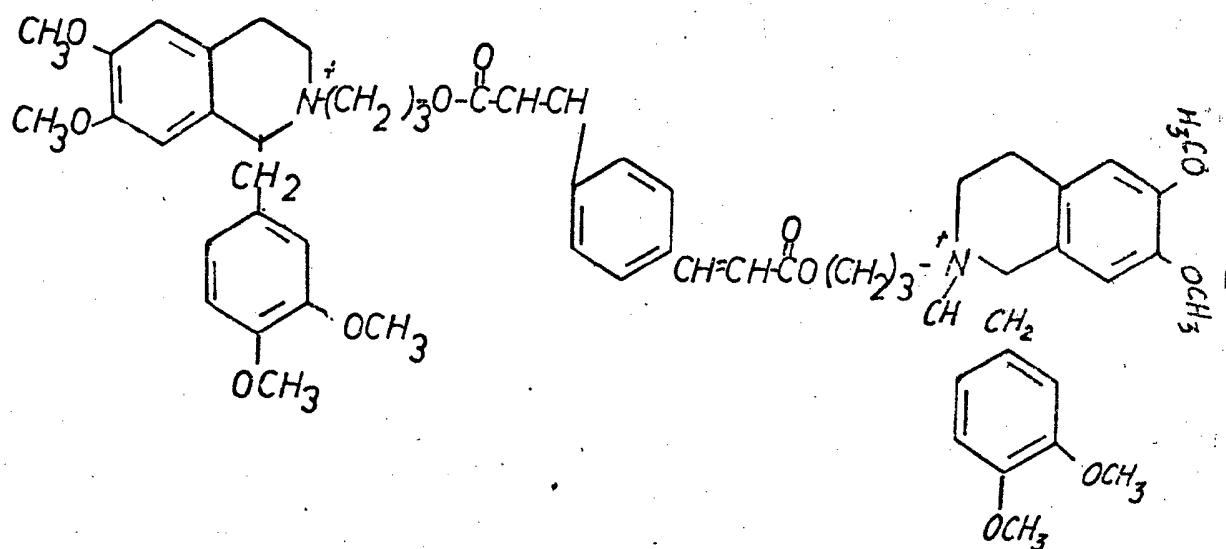
38-210690-53-1-68-3

-39- 210690

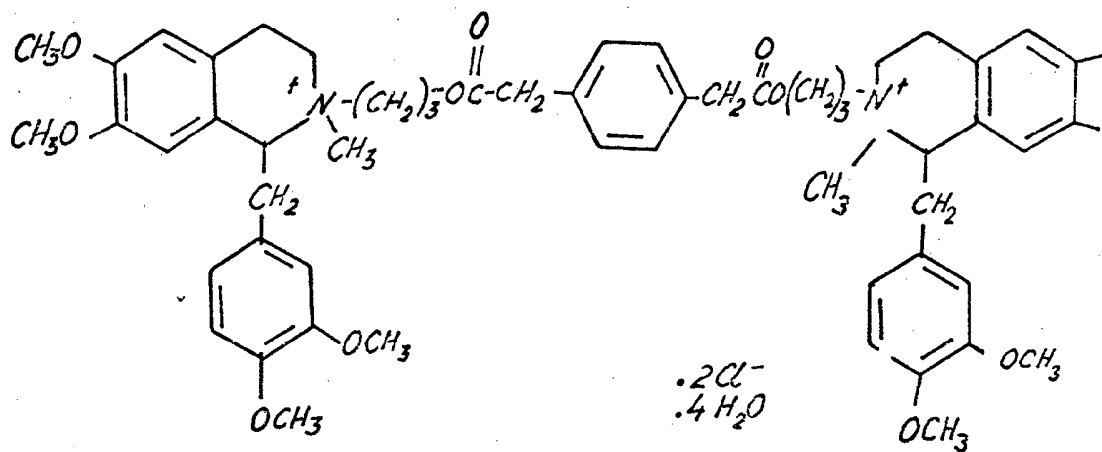




41-210690



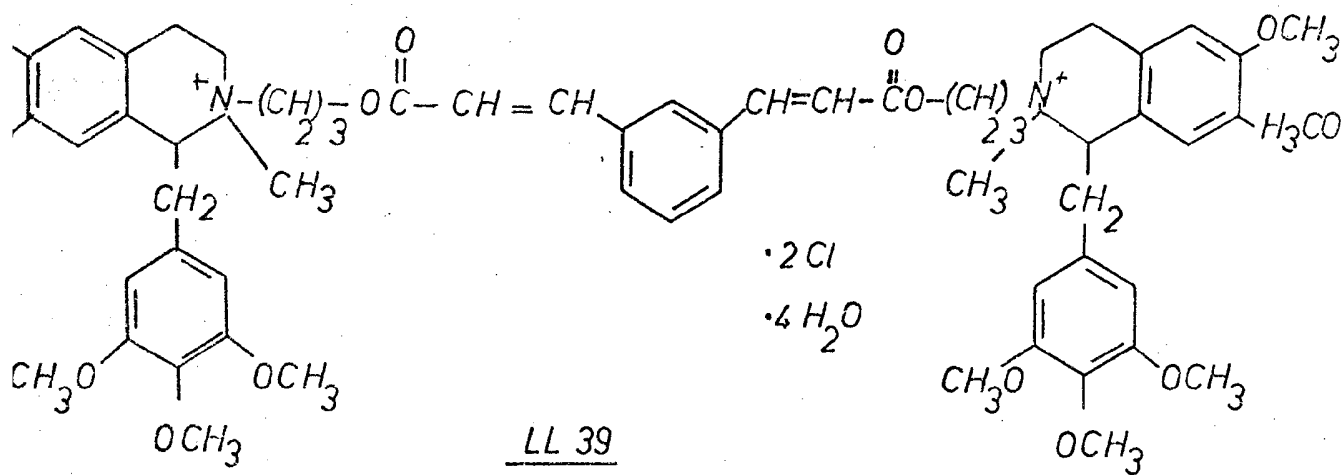
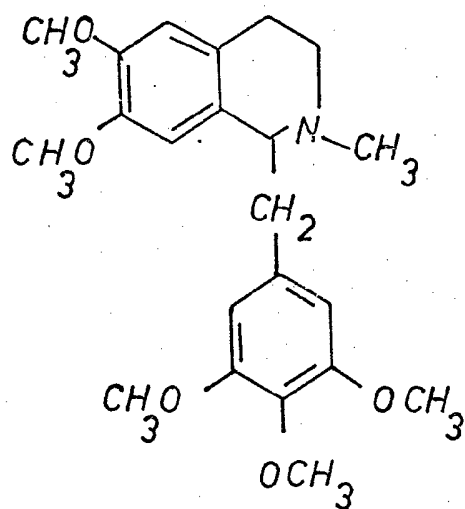
(9)

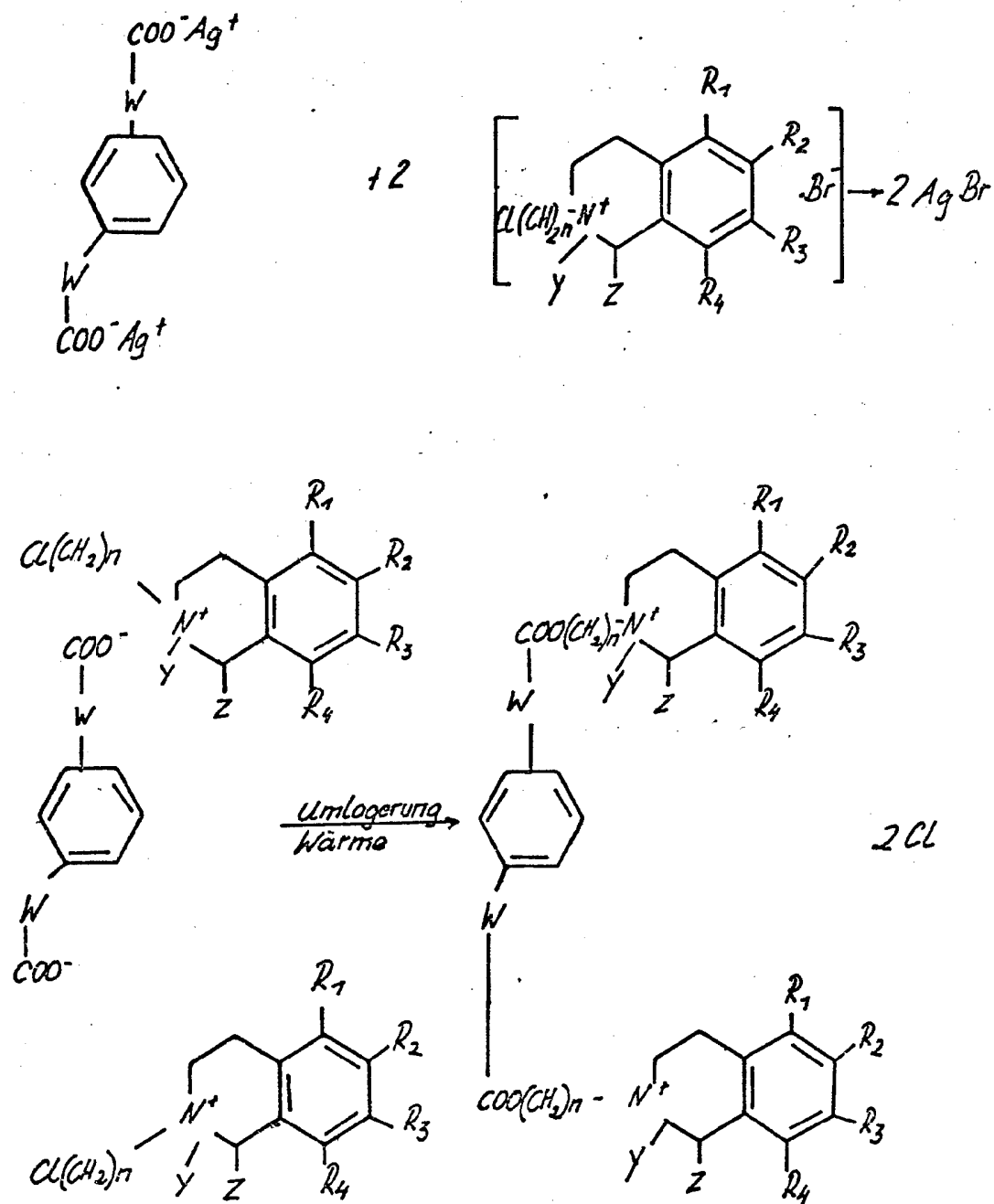


(10)

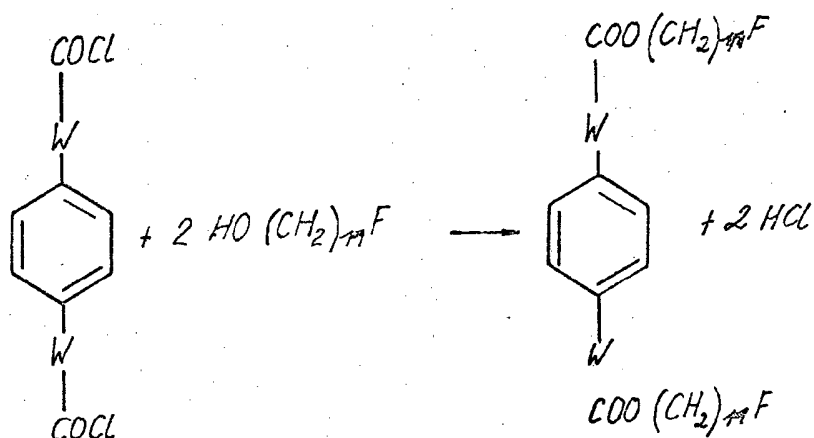
$\cdot 2\text{Cl}^-$
 $\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

41-210690

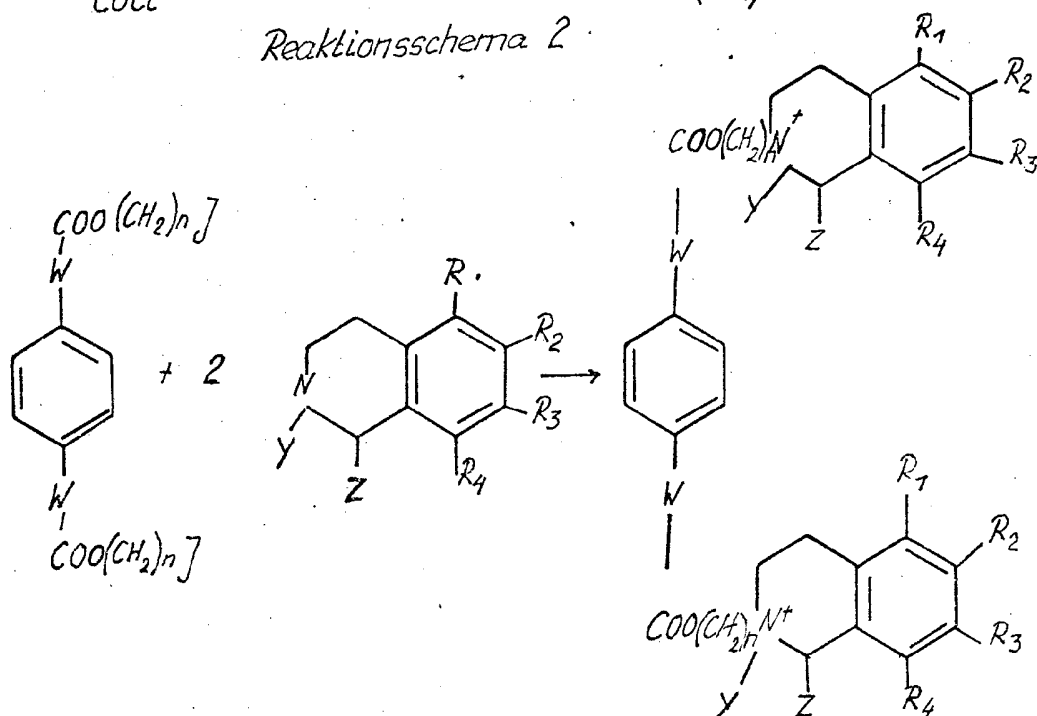




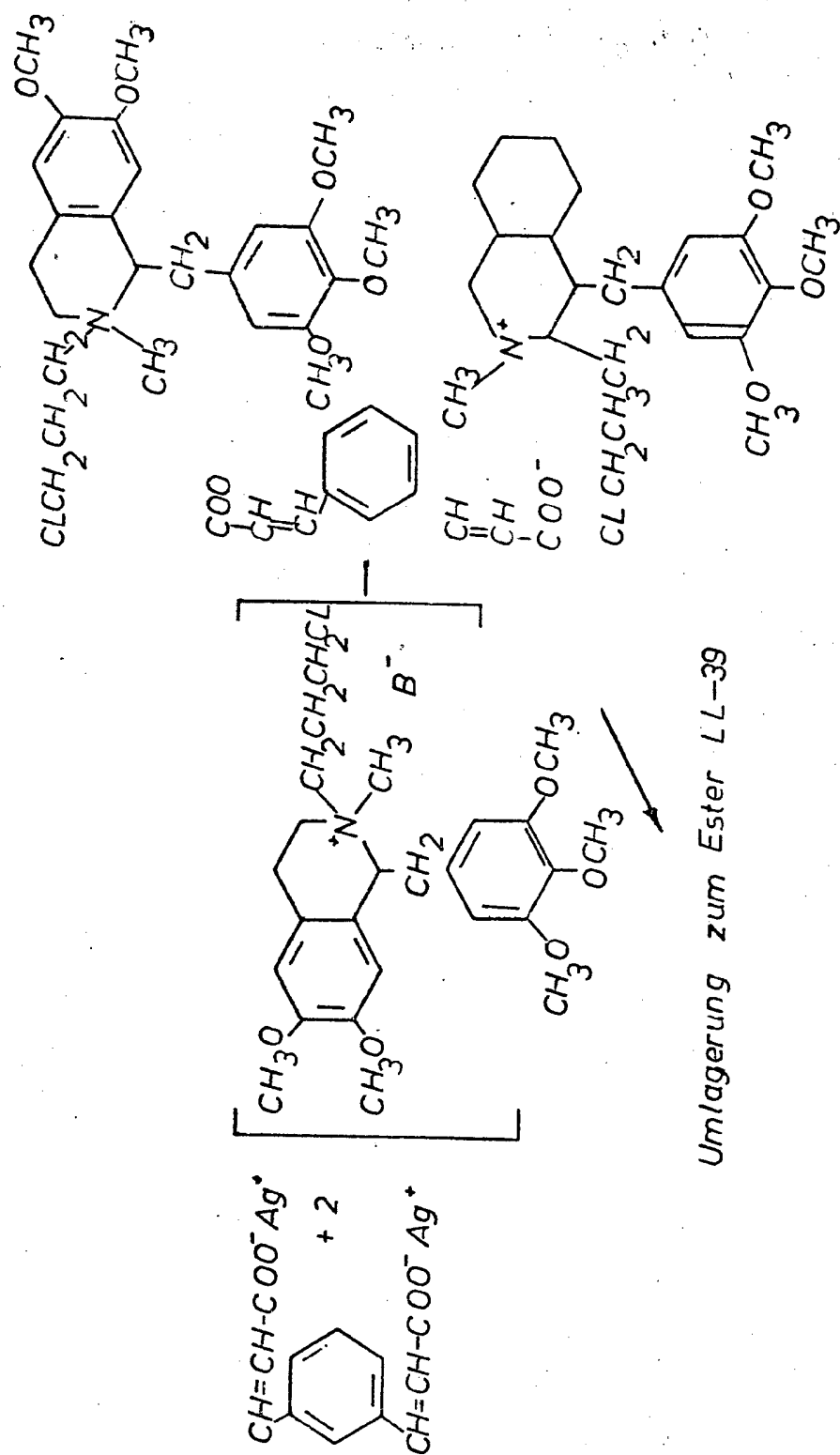
Reaktionsschema 1



Reaktionsschema 2

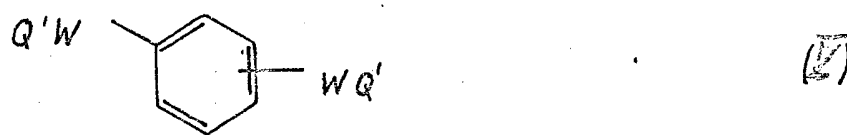
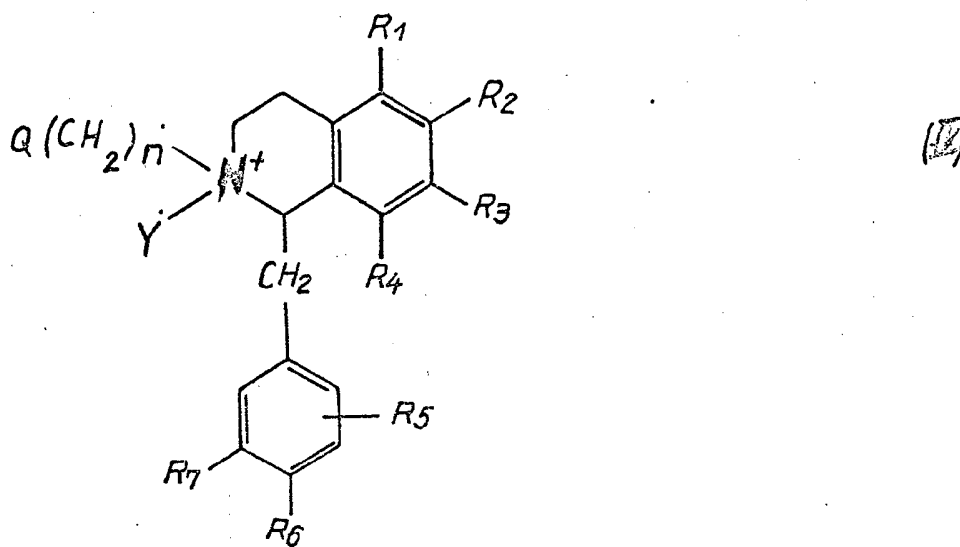
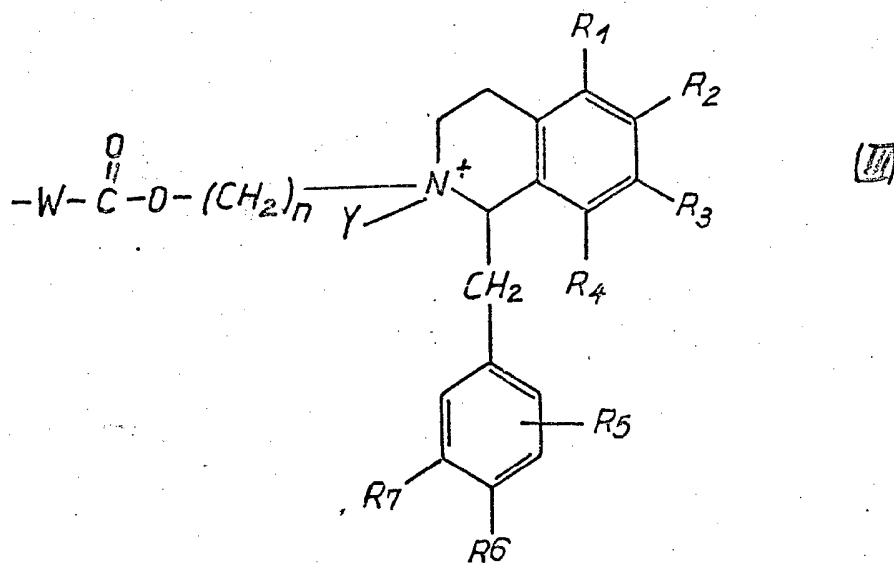


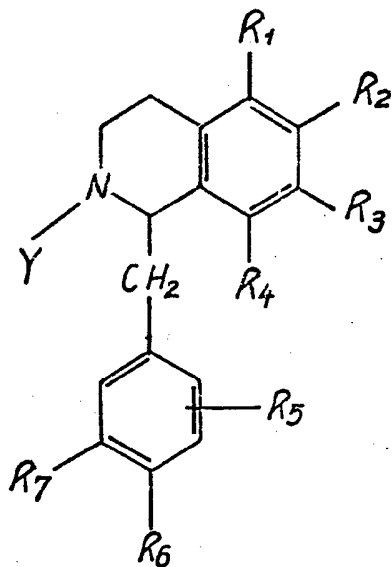
Reaktionsschema 3



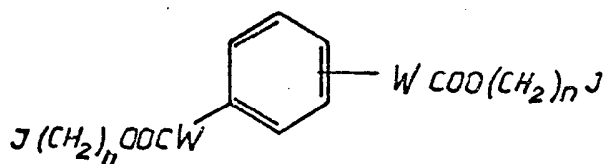
Umlagerung zum Ester LL-39

REAKTIONSSCHEMA 4



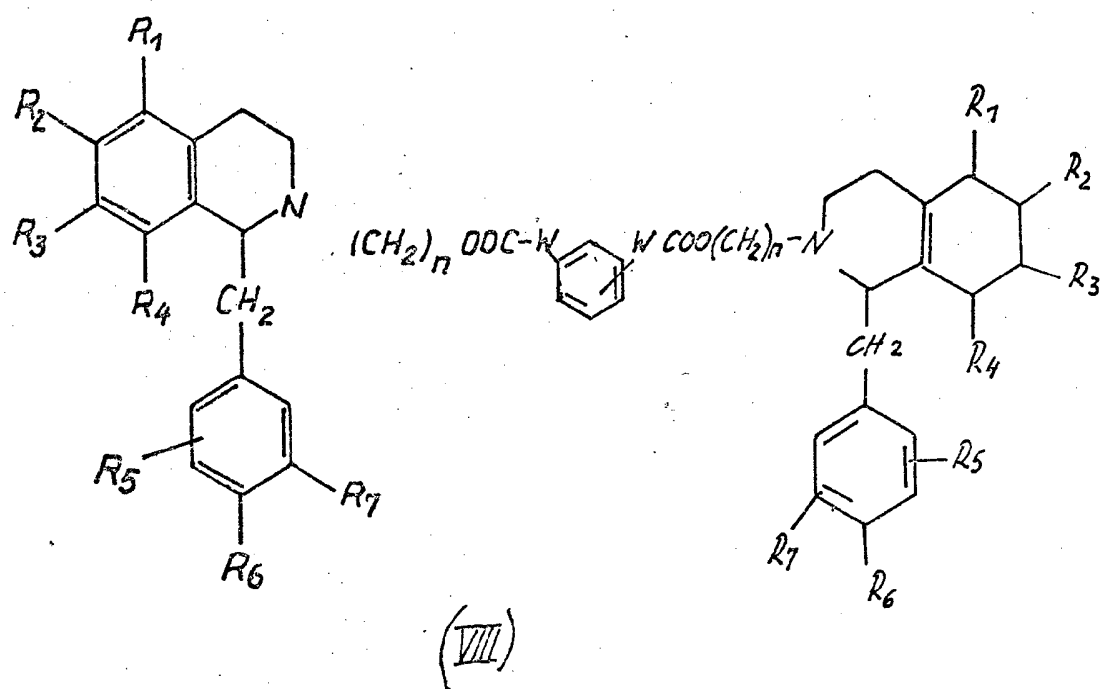


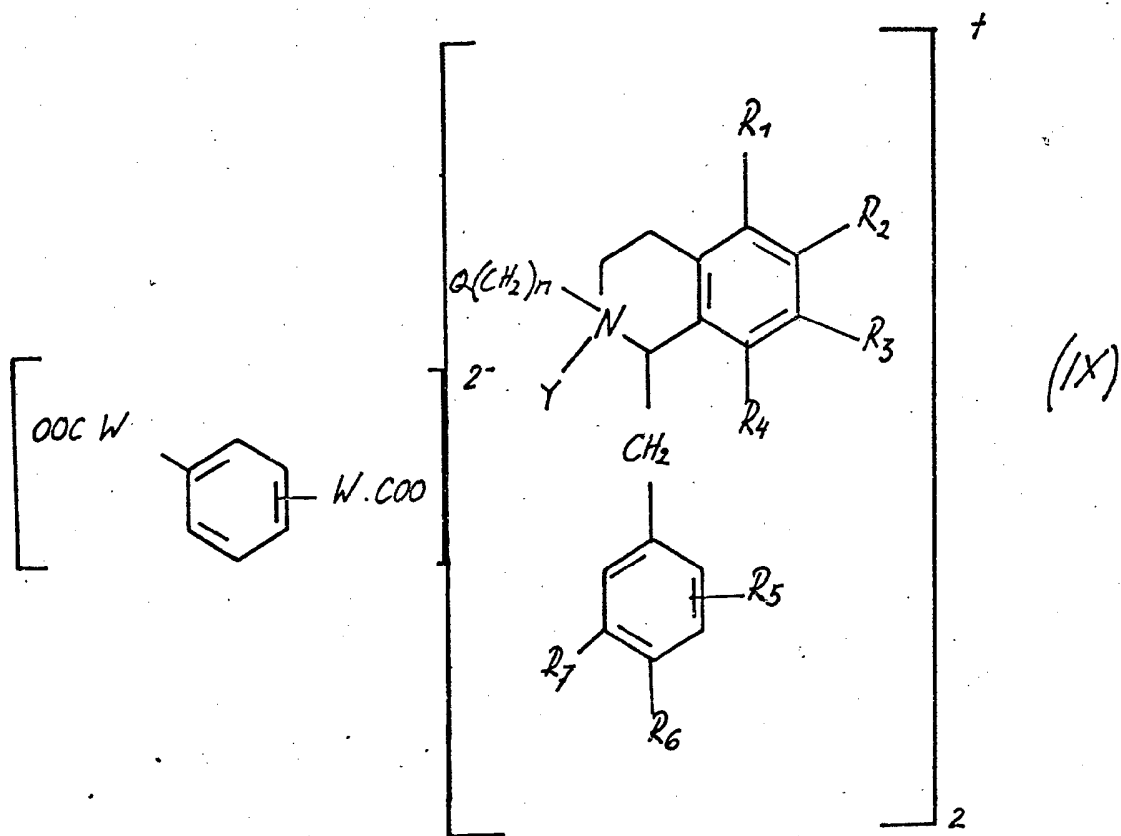
(11)



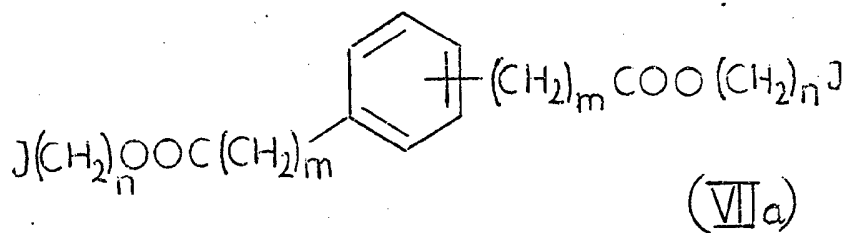
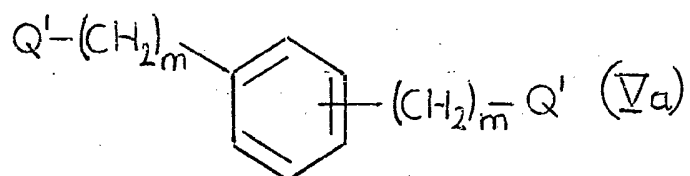
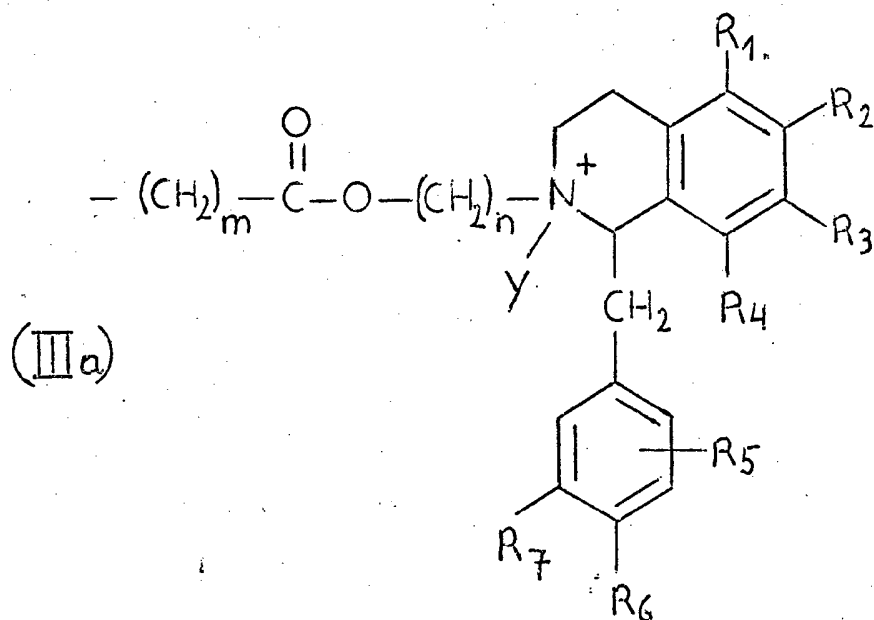
(11)

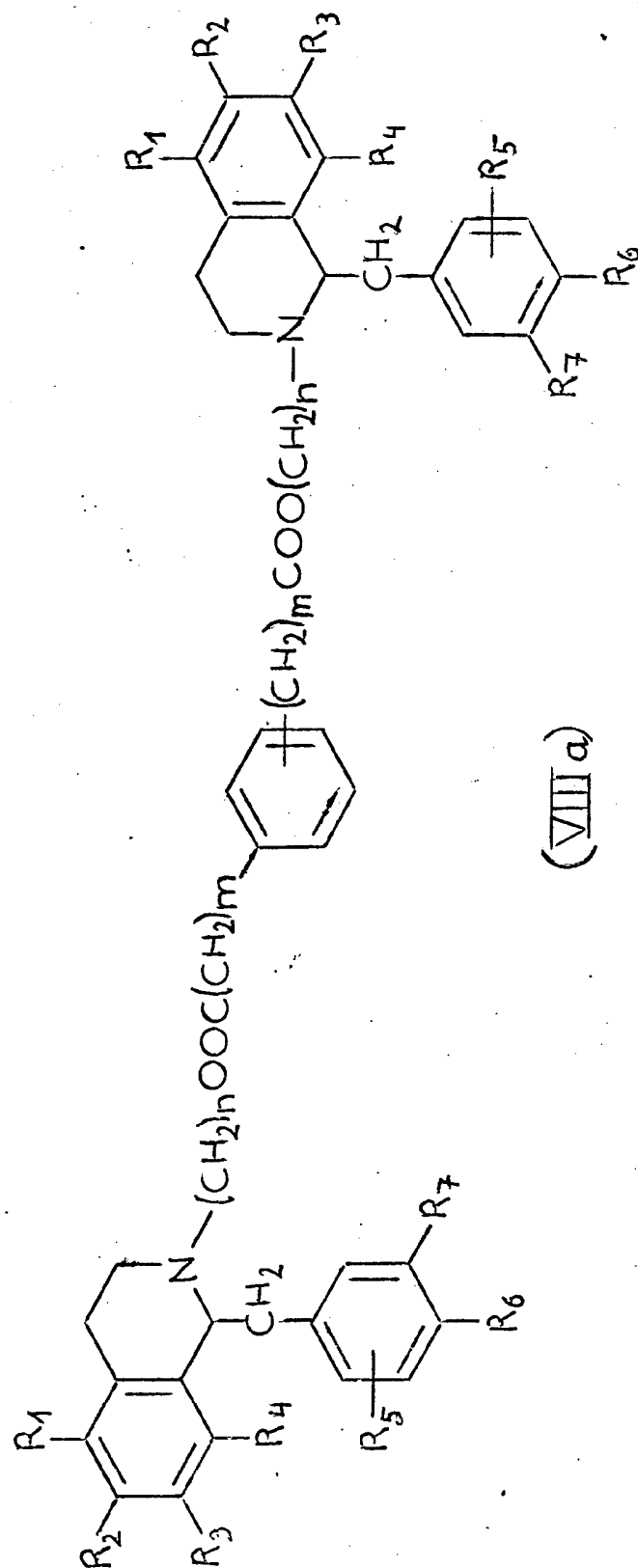
-48- 210690



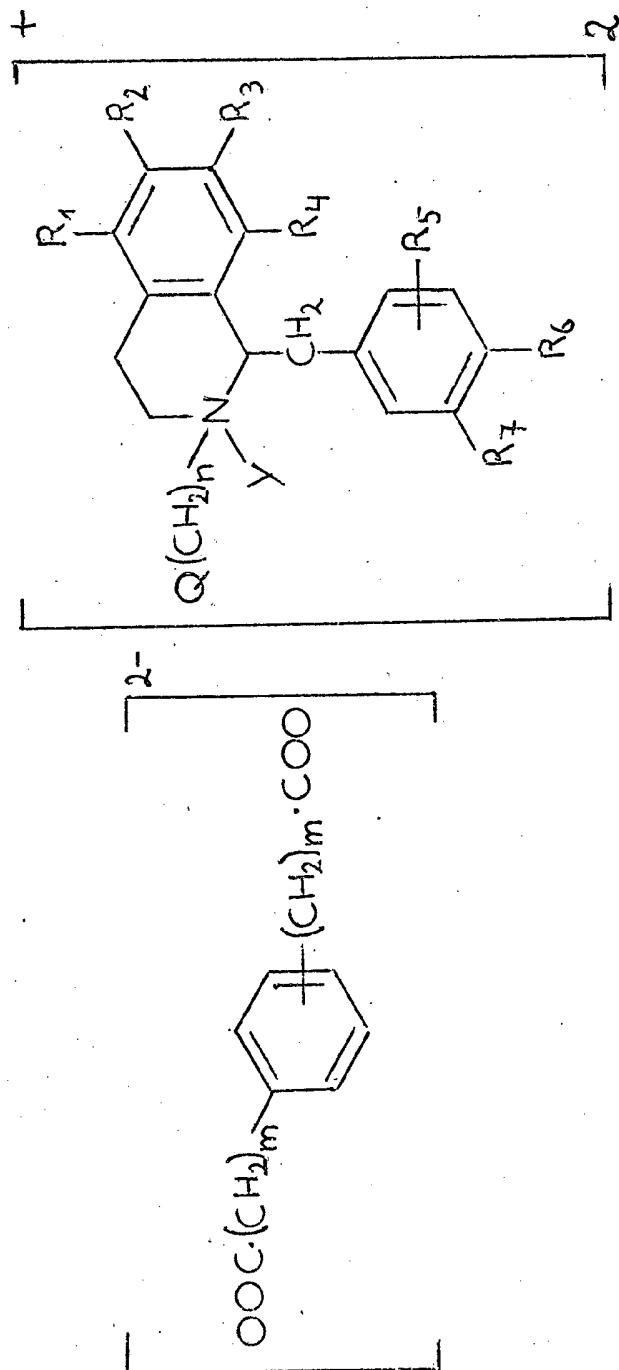


-50-210690





(VIIIa)



(IXa)