CAVELIER

ABOGADOS

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00005913 00000001 Folios: 54
Fecha (A:M:D): 2000-05-02 17:28:11
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICI
CARRERA 4
BOGOTA 8,

) (1) 347-3611
) (1) 310-4995

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Referencia : Expediente No. **00.005.913**

Solicitante : **NEWLAXANT LLC**

Asunto : Solicitud de patente para: **"RELAJANTES NEUROMUSCULARES DE ARALQUILO Y ARALQUENILO MONO-ACILOXI SUSTITUIDOS"**

Fecha de solicitud : 1 de febrero de 2000

TRAMITE 02 EVENTO 01 ACTUACION 09

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitud en referencia, atentamente, presento con este escrito la copia certificada de la solicitud de patente norteamericana No.60/118.392 del 1 de febrero de 1999, junto con la traducción de su descripción y certificaciones de la cual se reclama prioridad en esta solicitud de patente.

2. Ruego a la Señora Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, -2 MAY 2000
Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 12008-801-001-8
ATM-ID-3

52-50

PA 212554

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

February 25, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: ***60/118,392***
FILING DATE: ***February 01, 1999***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. SWAIN
Certifying Officer

53
PRO 54

PTO/SB12(11-95)
Approved for use through 01/31/98. OMB 0651-0037
Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

JC526 U.S. PTO

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53(b)(2).

Docket Number	15873-14	Type a plus sign(+) inside this box →	+

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
LEE	CHINGMUH		Palos Verdes Estates, California, US
GYERMEK	LASZLO		Rancho Palos Verdes, California US
CHO	YOUNG-MOON		Los Angeles, California US

TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)

MONO-ACYLOXY ARALKYL NEUROMUSCULAR RELAXANTS

Jc541 U.S. PTO
60/118392
02/01/99

CORRESPONDENCE ADDRESS

OPPENHEIMER WOLFF & DONNELLY, LLP
2029 Century Park East, Suite 3800
Los Angeles, CA 90067-3024
Telephone: (949) 719-6000
ATTN: Michael A. Kondzella

STATE	CALIFORNIA	ZIP CODE	90067-3024	COUNTRY	USA

ENCLOSED APPLICATION PARTS (*check all that apply*)

☒ **Specification** *Number of pages* 24 ☐ **Small Entity Statement**

☒ **Drawing(s)** *Number of sheets* 1 ☐ **Other (specify)**

METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONS APPLICATION FOR PATENT *(check one)*

☐ A check or money order is enclosed to cover the filing fees	FILING FEE AMOUNT($)	$150.00
☒ The commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number: 16-2230		

ıvention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☐ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Michael A. Kondzella Date: February 1, 1999

TYPED or PRINTED NAME Michael A. Kondzella REGISTRATION NO. 18,013 *(if appropriate)*

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231.

54 30

PATENT
Docket No 015873-14

U.S. PROVISIONAL PATENT APPLICATION

UNDER 37 CFR § 1.53(B)(2)

FOR

MONO-ACYLOXY ARALKYL NEUROMUSCULAR RELAXANTS

BY

CHINGMUH LEE
LASZLO GYERMEK
YOUNG-MOON CHO

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that on February 1, 1999, this paper (along with any paper referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage in an envelope addressed to: Commissioner of Patents and Trademarks, Washington, DC 20231.

37 C.F.R. § 1.8(a)
☐ with sufficient postage as first class mail

37 C.F.R. § 1.10
☒ as "Express Mail Post Office to Address"
Mailing Label No. EL288630619US

Angela Wendel
Name of Person Signing

Angela Wendel
Signature

MONO-ACYLOXY ARALKYL NEUROMUSCULAR RELAXANTS

FIELD OF INVENTION

This invention relates to compounds useful as neuromuscular blocking ("NMB") muscle relaxants. More specifically, the invention relates to a series of acyloxy-subsituted aralkyl bis-quaternary ammonium derivatives of cyclic alkanol diesters.

BACKGROUND OF THE INVENTION

During surgery and certain non-surgical procedures, especially those related to respiratory support and resuscitation of patients in need of intensive or emergent care, it is ommon practice to have the muscles of the patient relaxed profoundly. Although general anesthesia renders the patient unconscious, it only rarely provides sufficient skeletal muscle relaxation. Besides, emergency and intensive care patients in need of relaxation are often not fully anesthetized.

A variety of compounds, collectively called neuromuscular blocking agents (NMB agents), are commonly used for muscle relaxation. Two of the most desirable features of NMB agents are rapid onset and short duration of action. Rapid onset provides the desirable relaxation before hypoxia and other complications occur. Rapid recovery allows the patient to regain muscle power, and therefore ability to breathe, at the end of the surgery or procedure. Even for procedures requiring a considerable length of time, NMB agents of short duration of action is still desirable; for the agents can be infused continuously to satisfy the need without sacrificing the desirable feature of rapid recovery once the infusion is discontinued.

One muscle relaxant used frequently in the past was succinylcholine, which has a very rapid onset and short duration of action. However, succinylcholine elicits muscle membrane "depolarization", which often causes serious side effects and makes the drug less desirable or contraindicated.

Several other so-called "non-depolarizing" muscle relaxants are known and used widely in anesthesia and surgery. These chemically diverse agents include, among others: tubocurarine, metocurine, pancuronium, atracurium, cisatracurium, vecuronium, mivacurium,

and rocuronium. Although not completely satisfactory, they are clinically accepted because there is a need for them and because they produce only mild or no side effects. However, either their onset of action is too slow or their duration of action is too long. Consequentially, numerous therapeutic maneuvers, with their own complications and side effects, are practiced to compensate for these deficiencies. Thus, these agents, without exception, fall short of the requirements of an "ideal" surgical muscle relaxant.

The common structure of NMB agents features: one or usually two quaternary nitrogen atoms. Some of the known NMB agents incorporate alkoxy groups in their molecular structure. The incorporation of alkoxy groups is based on a traditionally deep-rooted belief in the development of NMB relaxants. For example, metocurine was an improvement over tubocurarine because it contains additional methoxy substitutions. Modern NMB agents tracurium (and cisatracurium), mivacurium, and doxacurium contain 4, 5 or 6 methoxy groups, in that order. Each of the additional methoxy groups has improved the potency and reduced certain side effects of these compounds. None of the known NMB agents, however, includes acyloxy mono-substituted aralkyl or aralkenyl moieties as part of their molecular structure.

Hungarian Patent # 142, 597 issued on September 15, 1955 to one of us disclosed a series of compounds having a pair of tropine (a bicyclic aminoalkanol) moieties bound by ester linkage to an aliphatic or aromatic diacid. All compounds disclosed in that patent were symmetrically di-substituted, and none included acyloxy substitution on the quaternizing group.

Some other neuromuscular blocking compounds have been reported in the literature that include pairs of quaternary nitrogens as part of a tropane ring system. For example: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 215: 283-298, (1952) and Brit. J. Pharmacol. 15: 71, (1960). However, with these quoted compounds the tropinyl moieties are joined by bridging the two quaternary nitrogens. US Patent #2,746.964 (1953) discloses dicarboxylic acid esters of piperidine-3-ol and their alkyl quaternary derivatives. Again none of these publications have dealt with mono-acyloxy substituted aralkyl bisquaternary diester compounds.

In our research for the "ideal" muscle relaxant we have now discovered that, in general, mono-acyloxylation of aralkyl and aralkenyl quaternary ammonium derivatives of cyclic aminoalkanol diesters results in high potency, very rapid onset, very short duration of action,

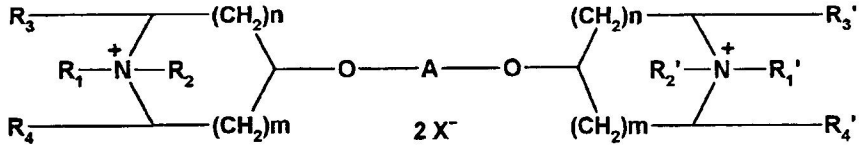
and minimal or no side effects in animals. Some of these mono-acyloxy substituted aralkyl and aralkenyl quaternary derivatives have much more rapid onset and shorter duration of action in animals than any muscle relaxant compounds hitherto known.

The present invention is therefore based on a new concept that could not have been predicted, considering the deep-rooted belief of others and our own, and actual examples observed in the past, that increasing the number of substitutions (usually on the benzyl quaternizing group) would improve the NMB agents, and considering that no acyloxy mono substituted aralkyl and aralkenyl NMB compounds have been disclosed.

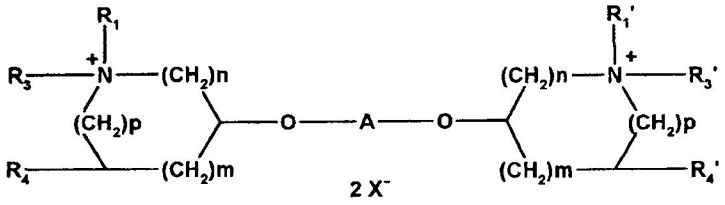
SUMMARY OF THE INVENTION

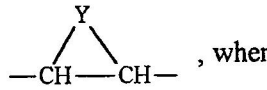
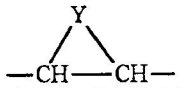
This invention discloses a series of acyloxy substituted aralkyl and aralkenyl bis-quaternary ammonium derivatives of various cyclic aminoalkanol esters of dicarboxylic acids as neuromuscular relaxants, methods of making them and using them, and pharmaceutical compositions containing them.

The first aspect of this invention is a group of compounds 1/a, having the general formula illustrated below:



A second aspect of this invention is a group of compounds 1/b, having the general formula illustrated below:



where R_1 and R_1' are mono-acyloxy substituted aralkyl or aralkenyl; R_2 and R_2' are alkyl or alkenyl; **A** is normal or substituted alkanedicarbonyl, alkenedicarbonyl, alkynedicarbonyl, cycloalkanedicarbonyl, cycloalkenedicarbonyl, bicycloalkanedicarbonyl, bicycloalkene-dicarbonyl, polycycloalkanedicarbonyl, polycycloalkenedicarbonyl or aromatic dicarbonyl; n is 0, 1, or 2; m is 0, 1, or 2; p is 0, 1, or 2; R_3 and R_3' are H, CH_3, or lower alkyl; R_4 and R_4' are H, CH_3, or lower alkyl; R_3 and R_4 together can also be $-(CH_2)g-$, $-CH=CH-$, $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$, or,  , where Y is CH_2, O or S, g is 2, 3, 4, or 5, h is 0, 1, 2 or 3, k is 0, 1, 2 or 3; and R_3' and R_4' together can also be $-(CH_2)g-$, $-CH=CH-$, $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$, or  , where Y is CH_2, O or S, g is 2, 3, 4, or 5, h is 0, 1, 2 or 3, k is 0, 1, 2 or 3; wherein R_1 and R_1', R_2 and R_2', R_3 and R_3', and R_4 and R_4' can be same or different; and X is a pharmaceutically acceptable anion.

A fourth aspect of this invention is the method of use of the compounds of the general formulae 1/a-1/b as neuromuscular relaxants.

The fifth aspect of this invention is a pharmaceutical composition, including the compounds of general formulae 1/a-1/b and a pharmaceutically acceptable excipient.

DETAILED DESCRIPTION

Definitions

As used herein, the term "alkyl" means a hydrocarbon radical having from 1 to 20 carbon atoms. In this invention the alkyl group can be substituted.

As used herein, the term "alkenyl" means any hydrocarbon radical having from 2 to 20 carbon atoms that includes at least one carbon-carbon double bond at any position. Examples include ethenyl, 2-butenyl, 5-octenyl, and dodecyl-2,10-dienyl.

As used herein, the term "alkynyl" means any hydrocarbon radical having from 2 to 20 carbon atoms that includes at least one carbon-carbon triple bond at any position. Examples include acetylenyl, 2-butynyl, 5-octynyl and 1,7-decanediynyl.

As used herein, the term "aryl" refers to aromatic hydrocarbon radicals. Examples include phenyl, naphthyl, and anthracyl.

As used herein, the term "aralkyl" refers to aryl hydrocarbon radicals including an alkyl portion as defined above. Examples include benzyl, phenylethyl, and 6-naphthylhexyl.

As used herein, the term "aralkenyl" refers to aryl hydrocarbon radicals including an alkenyl portion, as defined above, and an aryl portion, as defined above. Examples include styryl, 3-benzyl-2-propenyl, and 6-naphthyl-2-hexenyl.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to an alkyl that has its carbon atoms arranged into a ring. Examples include cyclohexyl, cyclobutyl, and cyclododecyl.

As used herein, the term "cycloalkenyl" refers to an alkenyl that has its carbon atoms arranged into a ring. Examples include cyclohexenyl and 1,5-cyclododecadienyl.

As used herein, the term "bicycloalkyl" refers to an alkyl that has its carbon atoms arranged into two rings. Examples include decahydronaphthyl, norbornyl, and bicyclo[2.2.2]octyl.

As used herein, the term "bicycloalkenyl" refers to an alkenyl that has its carbon atoms arranged into two rings. Examples include norbornenyl and 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydronaphthyl.

As used herein, the term "polycycloalkyl" refers to an alkyl that has its carbon atoms arranged into three or more rings.

As used herein, the term "polycycloalkenyl" refers to an alkenyl that has its carbon atoms arranged into three or more rings.

As used herein, the term "substituted" refers to a hydrocarbon radical selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aralkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, polycycloalkyl, polycycloalkenyl, and all as defined above, where one or more hydrogens have been replaced with alkyl, fluoride, chloride, bromide, iodide, hydroxy, mercapto, alkoxy, acyloxy, alkylthio, arylthio, acetamido, amino, or nitro group(s). Also the term "substituted" refers to a hydrocarbon radical selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aralkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, polycycloalkyl, polycycloalkenyl, and all as defined above, where one or more carbons have been replaced with oxygen, sulfur, nitrogen, or silicon atom(s).

In case of the quaternizing aralkyl or aralkenyl groups, "mono-acyloxy substituted" refers to one acyloxy group, which replaces a hydrogen atom of the aralkyl or aralkenyl moiety.

As used herein, the term "alkyl-cycloalkyl" refers to a hydrocarbon radical including an alkyl and a cycloalkyl group. Examples include 3-methylcyclohexyl and 4-hexylcycloheptyl.

As used herein, the term "alkanedicarbonyl" refers to a radical that includes an alkyl as defined above and two carbonyl groups. Examples include succinyl, glutaryl, sebacyl, 1,11-dicarboxyundecanyl, and the like.

As used herein, the term "alkenedicarbonyl" refers to a radical that includes at least one carbon-carbon double bond and two carbonyl groups. Examples include 1,3-dicarboxypropenyl, 1,6-dicarboxy-3 -hexenyl, and traumatyl (1, 10-dicarboxy-2-decenyl).

As used herein, the term "alkynedicarbonyl" refers to a radical that includes at least one carbon-carbon triple bond and two carbonyl groups. Examples include 1,2-dicarboxypropynyl, 1,6-dicarboxy-2-hexynyl, and the like.

As used herein, the term "bicycloalkanedicarbonyl" refers to a radical that includes bicycloalkyl as defined above and two carbonyl groups. Examples include 5-norbornane- 2,3-dicarbonyl, dihydronaphthalene-1,5-dicarbonyl, and 9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene-11,12-dicarbonyl.

As used herein, the term "bicycloalkenedicarbonyl" refers to a radical that includes bicycloalkenyl as defined above and two carbonyl groups. Examples include 3,6-endomethylene-1,2,3,6-tetrahydrophthaloyl and 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydronaphthalene-1,5-dicarbonyl.

As used herein, the term "aromatic dicarbonyl" refers to a radical that includes an aromatic group substituted with two carbonyl groups. Examples include phthalyl, terephthalyl, 1,4-dicarboxynaphthyl, and the like.

As used herein, the term "acyloxy" refers to RC(O)O- in which R is hydrogen or a normal or substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, or bicycloalkenyl. Examples include acetoxy, propionyloxy, 2,3-difluorobutyryloxy, benzoyloxy, cyclopropylacetoxy and chloroacetoxy.

As used herein, the term "tropine" refers to tropine (8-methyl-8-azabicyclo-[3.2.1]octan-3a-ol, also known as alpha- or endo-tropine), and pseudotropine (8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3b-ol, also known as beta- or exo-tropine), dependent on the configuration of the hydroxy group attached to the C3 atom of tropine.

As used herein, the term "granatanol" refers to 9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3a-ol or 9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3b-ol, and also the term "granatane" refers to 9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonane. It will, of course, be realized that the nitrogen atom of tropine and of granatanol is already methyl substituted. Therefore, when the tropine or granatanol nitrogen is referred to as substituted, as in N-methyltropinium iodide, it will be understood that the nitrogen is quaternary nitrogen and the halide is present for charge balance.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable anion" refers to an anion that has little or no toxic effect and does not significantly influence the pharmacological action of a pharmaceutically administered dose. Examples include chloride, bromide, iodide, nitrate, sulfate, phosphate, sulfonate, mesylate, besylate, tosylate, and the like.

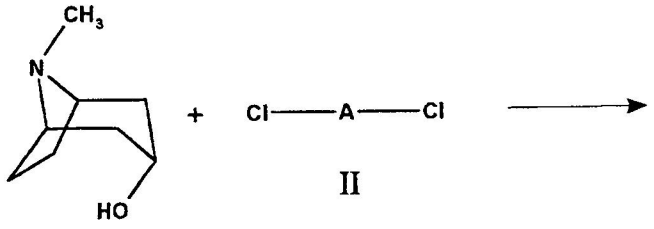
A variety of optical isomers, enantiomeric pairs, and diastereomeric pairs exist for many of the compounds within the scope of the present invention. All such compounds are intended as are all mixtures of optical isomers, enantoimeric pairs and diastereomeric pairs for each structural variation, including all pure stereospecific compounds and racemic mixtures.

Both cis and trans geometrical isomers and mixtures are intended.

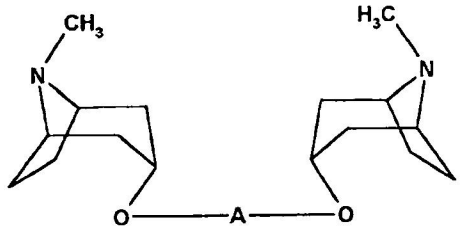
SYNTHESIS

There will now be described various synthetic pathways for preparing the compounds of the present invention. These pathways will be illustrated using N-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (tropine) as an example of the starting material. Other suitable cyclic aminoalkanols can be used as well.

SYNTHETIC PATHWAY A



I II

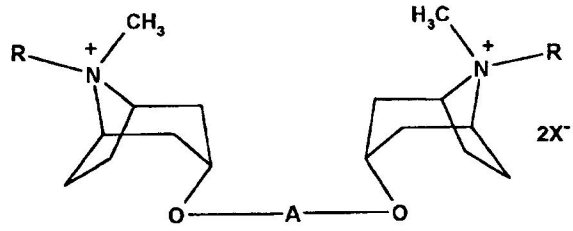


(eq. A)

III

III + 2 RX ⟶

IV

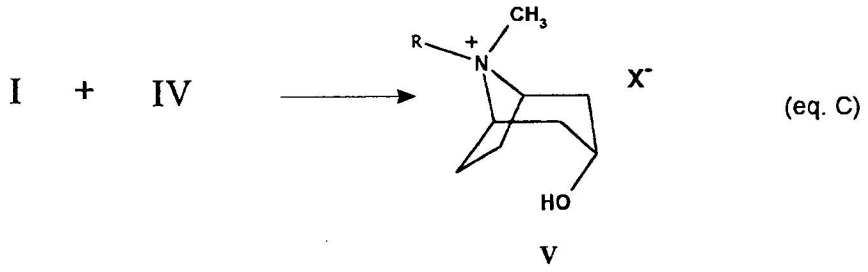


(eq. B)

Referring to eq. A of Synthetic Pathway A, the procedure is carried out as follows. To a cooled solution of one equivalent of the appropriate acid chloride (II) in dry methylene chloride in an ice bath is added dropwise two equivalents of tropine in dry methylene chloride, and then the mixture is allowed to warm up to room temperature. After the reaction mixture is poured into the cold water, the aqueous layer is made basic to pH 10-11 with 2 N NaOH aqueous solution, and extracted with chloroform. The diester (III) is then purified by a chromatographic technique.

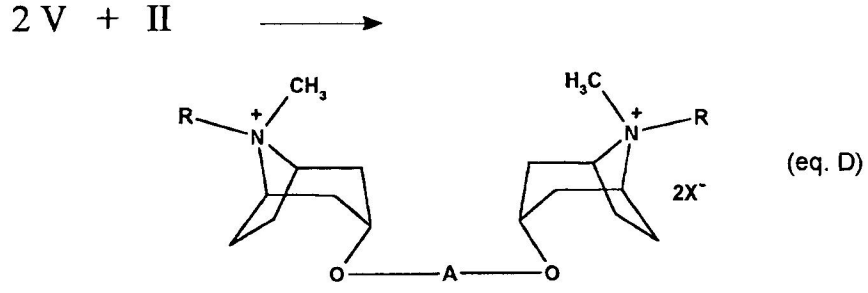
In eq. B, one equivalent of the purified diester (III) is taken up in a moderately polar aprotic solvent, such as acetone or acetonitrile. Two and a half equivalents of the appropriate mono-acyloxy substituted aralkyl or aralkenyl halide, RX (IV) are added. The resulting solution is heated at between 50°C and 70°C for 6 to 12 h depending on the reactants. The resulting quaternary salts are filtered, and purified by recrystallization.

SYNTHETIC PATHWAY B



(eq. C)

V



(eq. D)

Referring to eq. C of Synthetic Pathway B, one equivalent of the appropriate tropine (I) and one to one and a quarter equivalents of the desired mono-acyloxy substituted aralkyl halide (IV) are heated together in a moderately polar aprotic solvent, such as acetone or acetonitrile, for between 6 and 12 hours at between 60°C to 70°C. The resulting quaternary ammonium salt (V) is filtered, and purified by recrystallization.

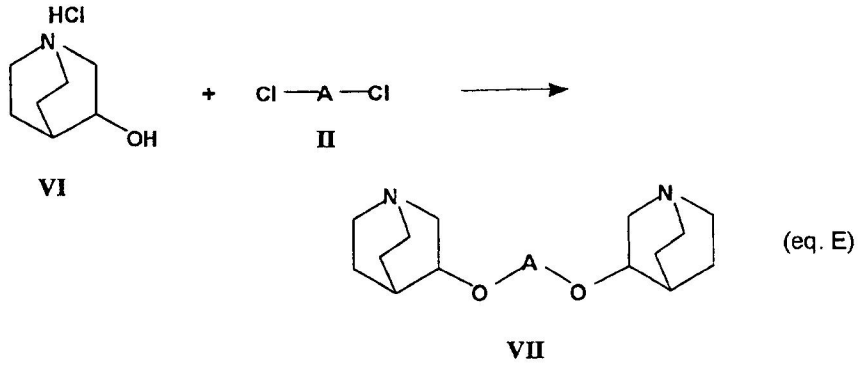
Then, as shown in eq. D, two equivalents of the quaternary salt (V) are reacted with one equivalent of the appropriate diacid dihalide (II) in dry methylene chloride in a sealed vessel. The ingredients are heated in a closed vessel at 80-100°C. After the solvent is

removed, the residue is purified by recrystallization, and pure compounds of Formula 1/a and 1/b are obtained.

The compounds of Formula 1/a - 1/b of this invention can also be asymmetrical diammonium esters. These compounds are made by the following method: no more than one equivalent of a first mono-acyloxy substituted aralkyl or aralkenyl halide, RX (IV) and one equivalent of diester (III) in acetone or acetonitrile are heated at 60°C for 12 hours. To the reaction mixture is added a second mono-acyloxy substituted aralkyl or aralkenyl halide, RX (IV). Then the reaction mixture is heated again at 90-100°C for 12 hours. The resulting precipitate is purified by recrystallization.

An alternative to Synthetic Pathway A is illustrated in Synthetic Pathway C.

SYNTHETIC PATHWAY C



(eq. E)

VII + 2 RX ⟶ **Formula 1/b** (Eq. F)

Other suitable cyclic aminoalkanol hydrochlorides, such as tropine hydrochloride or granatanol hydrochloride, can be used as well.

UTILITY

Compounds of Formula 1/a and 1/b show marked activity as neuromuscular blocking agents. Such agents are typically administered intravenously. The form of administration can be a single injection, a series of injections, or given as a component of an intravenous infusion.

The compounds of this invention are characterized by rapid onset of action and short duration of action in animals to the extent that they are clearly superior to any existing known and/or marketed muscle relaxants. Regarding side effects, the compounds of this invention have practically none of the objectionable cardiovascular side effects associated with succinylcholine, tubocurarine or gallamine, the earlier prototypes of clinically used muscle relaxants. Furthermore, in their side-effect profiles they are comparable to that of the present state of the art, clinically utilized agents.

The bolus dosage may vary markedly between each individual patient as it does with other muscle relaxants, but generally, as estimated on the basis of animal experiments, the dose will be between 0.1 and 1.0 mg/kg of body weight. The precise dose must be arrived at after having considered each individual case, including age, sex, weight, and general condition of the atient and the degree of muscle relaxation desired.

The form of dosage may be liquid solution, either for direct injection or for addition to an intravenous fluid, or it can be a solid powder or granular material to be made into a solution prior to use. The liquid or solid may be formulated by any conventional means.

One or more pharmaceutically acceptable excipients and adjuvants may be included in a clinical formulation, including pH modifiers, stabilizers, preservatives, biologically necessary salts, sugars, and the like.

The activity of these compounds can be tested by any of several methods.

The utility of the compounds of Formulae 1/a and 1/b has been tested by using anesthetized rats, rabbits, and/or pigs. An appropriate motor nerve, e.g. the sciatic or common peroneal nerve is stimulated. The resultant muscle twitches are transduced and recorded. As the neuromuscular blocking agents of this invention are administered into a vein, the muscle .witch response to the stimulation decreases. This dose-dependent decrease is measured. Likewise, the onset and duration of this action can be determined and compared with those of known, clinically used agents. Electromyographic and mechanomyographic methods are both acceptable.

The invention will be better understood by reference to the following examples, which are included merely for purposes of illustration and are not to be construed as limiting the scope of the present invention.

The following example illustrates Synthetic Pathway A

Example 1 - Preparation of Bis(granatan-3-yl) glutarate

To a solution of glutaryl chloride (5.5 g, 32.6 mmol) in 50 mL of methylene chloride is added dropwise granatan-3-ol (10.1 g, 65.3 mmol) in 20 mL of methylene chloride at –20°C. After being stirred at 0°C for 1 h, the mixture is poured into 100 mL of 2 N NaOH aqueous solution and extracted with $CHCl_3$. The combined organic layer is dried over $MgSO_4$ and concentrated. The resulting oil is purified by column chromatography ($CHCl_3$ to MeOH: $CHCl_3$: NH_4OH = 4:5:1) to yield 9.3 g (70%) of bis(granatan-3-yl) glutarate as a thick oil.

Similarly by substituting:

malonyl chloride

succinyl chloride

thiodiglycolyl chloride

2-ketoglutaryl chloride

adipoyl chloride

sebacoyl chloride

4, 4'-dithiodibutyryl chloride

1,11-undecanedicarbonyl dichloride

fumaryl chloride

trans-traumatyl chloride

acetylenedicarbonyl chloride

trans-cyclobutane-1,2-dicarbonyl dichloride

1,3-cyclohexanedicarbonyl dichloride

1,1'-cyclopentanediacetyl dichloride

phthaloyl chloride

4,5-dichlorophthaloyl chloride

trans-3,6-endomethylene-1,2,3,6-tetrahydrophthaloyl chloride

one can obtain:

Bis(granatan-3-yl) malonate

Bis(granatan-3-yl) succinate

Bis(granatan-3-yl) thiodiglycolate

Bis(granatan-3-yl) 2-ketoglutarate

Bis(granatan-3-yl) adipate

Bis(granatan-3-yl) sebacate

Bis(granatan-3-yl) 4, 4′-dithiodibutyrate

Bis(granatan-3-yl) 1,11-undecanedicarboxylate

Bis(granatan-3-yl) fumarate

Bis(granatan-3-yl) *trans*-traumate

Bis(granatan-3-yl) acetylenedicarboxylate

Bis(granatan-3-yl) cyclobutane-1,2-dicarboxylate

Bis(granatan-3-yl) cyclohexane-1,3-dicarboxylate

Bis(granatan-3-yl) cyclopentane-1,1′-diacetate

Bis(granatan-3-yl) phthalate

Bis(granatan-3-yl) 4.5-dichlorophthalate

Bis(granatan-3-yl) *trans*-3,6-endomethylene-1,2,3,6-tetrahydrophthalate

Similarly by substituting other cyclic aminoalkanols for granatanol as indicated in formulae 1/a and 1/b as starting material and the acid chlorides listed, one can obtain the corresponding dicarboxylic acid esters.

Example 2 - Preparation of Bis-[N-(4-acetoxybenzyl)granatanium-3-yl] glutarate dibromide

A solution of bis(granatan-3-yl) glutarate (4.0 g, 9.85 mmol) and 4-acetoxybenzyl bromide (5.0 g, 21.7 mmol) in 100 mL of acetone is heated at 60°C for 10 hours. The

precipitate is collected by filtration, washing with acetone and ether, and drying under vacuum; yielding 7.5 g (83%) of bis[N-(4-acetoxybenzyl)granatanium-3-yl] glutarate dibromide as a white powder.

Similarly by substituting:

2-acetoxybenzyl bromide

3-acetoxybenzyl bromide

4-propionyloxybenzyl bromide

2-butyryloxybenzyl bromide

3-benzoyloxybenzyl bromide

4-acetoxyphenethyl bromide

3-(4-acetoxyphenyl)propen-2-yl bromide

4-acetoxy-1-naphtylmethyl bromide,

one can prepare:

bis[N-(2-acetoxybenzyl) granatanium-3-yl] glutarate dibromide

bis[N-(3-acetoxybenzyl) granatanium-3-yl] glutarate dibromide

bis[N-(4-propionyloxybenzyl) granatanium-3-yl] glutarate dibromide

bis[N-(2-butyryloxybenzyl) granatanium-3-yl] glutarate dibromide

bis[N-(3-benzoyloxybenzyl) granatanium-3-yl] glutarate dibromide

bis[N-(4-acetoxyphenethyl) granatanium-3-yl] glutarate dibromide

bis[N-(3-(4-acetoxyphenyl)propen-2-yl) granatanium-3-yl] glutarate dibromide

bis[N-(4-acetoxy-1-naphthylmethyl) granatanium-3-yl] glutarate dibromide.

It will be realized by one skilled in the art that both starting materials could be substituted. For example if 3-propionyloxybenzyl bromide is substituted for 4-acetoxybenzyl bromide and bis(tropan-3-yl) glutarate, bis(tropan-3-yl) sebacate, and bis(tropan-3-yl) cyclobutane-1,2-dicarboxylate are substituted for bis(granatan-3-yl) glutarate, then one obtains: bis[N-(3-propionyloxybenzyl)tropanium-3-yl] glutarate dibromide, bis-[N-(3-

propionyloxybenzyl) tropanium-3-yl] sebacate dibromide, and bis-[N-(3-propionyloxybenzyl)tropanium-3-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dibromide.

The following example illustrates Synthetic Pathway B.

Example 3 - Preparation of N-(4-propionyloxybenzyl) tropinium chloride.

The mixture of 7.1 g (50 mmol) of tropine and 11.9 g (60 mmol) of 4-propionyloxybenzyl chloride in 200 mL of acetone is heated at 60-70°C for 10 h. The precipitate is then filtered, washed, and recrystallized (ethanol-methylene chloride) to yield 14.4 g (85%) of N-(4-propionyloxybenzyl) tropinium chloride as a white powder.

Similarly by substituting:

4-acetoxybenzyl chloride

2-butyryloxyphenethyl chloride

3-(3-acetoxyphenyl)propyl bromide

4-(diphenylacetoxy)benzyl bromide

one can prepare:

N-(4-acetoxybenzyl) tropinium chloride

N-(2-butyryloxyphenethyl) tropinium chloride

N-(3-(3-acetoxyphenyl)propyl) tropinium bromide

N-(4-(diphenylacetoxy)benzyl) tropinium bromide

Example 4 - Preparation of Bis-[N-(4-propionyloxybenzyl)tropanium-3-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dichloride

N-(4-propionyloxybenzyl) tropinium chloride (13.0 g, 38.3 mmol) and 3.17 g (17.5 nmol) of cyclobutane-1,2-dicarbonyl dichloride in 100 mL of dry methylene chloride are heated 100°C for 12 h in a sealed tube. After 5 mL of methanol is added to the cooled reaction mixture, the solvent is removed on a rotary evaporator. The product is purified by recrystallization from methanol-methylene chloride; yielding 16.9 g (50%) of bis[N-(4-propionyloxybenzyl) tropanium-3-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dichloride.

Similarly by substituting:

N-(4-acetoxybenzyl) tropinium chloride

N-(2-butyryloxybenzyl) tropinium chloride

N-(3-(3-acetoxyphenyl)propyl) tropinium bromide

N-(4-(diphenylacetoxy)benzyl) tropinium bromide

one can prepare:

bis[N-(4-acetoxybenzyl)tropanium-3-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dichloride

bis[N-(2-butyryloxybenzyl)tropanium-3-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dichloride

bis[N-(3-(3-acetoxyphenyl)propyl)tropanium-3-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dibromide

bis[N-(4-(diphenylacetoxy)tropanium-3-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dibromide.

The following example illustrates the preparation of an asymmetrical diammonium ester.

Example 5 - Preparation of [N-(4-acetoxybenzyl)tropanium-3-yl], [N`-(2-propionyloxybenzyl)tropanium-3-yl] glutarate dibromide.

To a solution of 18.9 g (50 mmol) of bis(tropan-3-yl) glutarate in 500 mL of dry acetone in a sealed bottle is added 11.5 g (50 mmol) of 4-acetoxybenzyl bromide. After the mixture is heated at 50° C for 5 h, 12.1 g (50 mmol) of 2-propionyloxybenzyl bromide is added to the cooled mixture. Then the mixture is heated again at 70-75°C for another 10 h. The resulting white precipitate is collected by filtration, and purified by recrystallization from MeOH-methylene chloride to yield 6.4 g (15%) of [N-(4-acetoxybenzyl)tropanium-3-yl], [N`-(2-propionyloxybenzyl)tropanium-3-yl] glutarate dibromide as a white powder.

Similarly by substituting 3-acetoxyphenethyl bromide and 4-benzoyloxybenzyl bromide or 4-acetoxyphenethyl bromide and 2-propionyloxybenzyl bromide, respectively, one can obtain [N-(3-acetoxyphenethyl)tropanium-3-yl], [N'-(4-benzoyloxybenzyl)tropanium-3-yl] glutarate dibromide.

The following example illustrates Synthetic Pathway C.

Example 6 - Preparation of Bis[quinuclidin-3-yl] sebacate

To a solution of sebacoyl chloride (4.78 g. 20.0 mmol) in 40 mL of methylene chloride in a sealed tube as added 3-quinuclidinol hydrochloride (7.85 g, 48.0 mmol). The heterogeneous mixture was heated to 80°C overnight. After it cooled, the mixture was poured into 100 mL of 2 N NaOH aqueous solution, and extracted with $CHCl_3$. The combined organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (silica gel, 10% MeOH in $CHCl_3$) to yield 6.7 g (80%) of bis[quinuclidin-3-yl] sebacate as a thick oil.

Example 7 - Preparation of Bis[N-(4-propionyloxybenzyl)quinuclidinium-3-yl] sebacate ibromide.

A solution of bis[quinuclidin-3-yl] sebacate (2.5 g, 5.95 mmol) and 4-propionyloxybenzyl bromide (3.18 g, 13.1 mmol) in 50 mL of acetone was heated at 60°C in a sealed tube for 5 hours. The white solid (4.5 g, 84%) precipitated out was collected and dried under vacuum for 1 hour.

Similarly by appropriate choices of starting materials several other symmetric and asymmetric bisquarternary ammonium salts of the general structures of 1/a and 1/b can be made, for example:

[N-ethyl, N-(4-acetoxybenzyl) nor-granataninium-3-yl], [N`-ethyl, N`-(3-benzoyloxybenzyl) nor-granataninium-3-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dibromide,

bis [N-(2-propionyloxybenzyl) quinuclidinium-3-yl] isophthalate dibromide,

bis[N-(4-propionyloxyphenethyl) 1,2,6-trimethylpiperidinium-4-yl] thioglycolate dibromide.

Example 8 - In vivo animal testing of the Biological Activity of Neuromuscular Blocking agents.

The neuromuscular blocking activity (main pharmacological action) and other effects (e.g. cardiovascular side effects) of these agents were investigated on different experimental animals. Justification for this approach lies in the commonly known fact that the

pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of these agents are markedly variable from species to species. Therefore, the most important aspects of the projected therapeutic utility of these agents, e.g., neuromuscular blocking potency, onset and duration of action and side effects, cannot be ascertained in "in vitro" preparations or by using only one species of animals.

The new substances, subjects of the present invention, have been carefully investigated, first in "screening" experiments in rats, for determining neuromuscular blocking potency, and subsequently, selected compounds have been tested for specific effects, e.g. onset, duration of action and side effects on additional species of animals, such as rabbits and pigs.

The following is a description of the methods as used in the rat and the pig; these methods were also utilized on other species, when needed.

a) Adult, male albino rats were anesthetized with pentobarbital injected traperitoneally. The trachea was cannulated for artificial ventilation via a small animal ventilator. The carotid artery was cannulated for recording blood pressure via a transducer and heart rate by a cardiotachograph on a polygraph. One external jugular vein was cannulated for i.v. drug administration. Neuromuscular function was monitored by electromyography and/or mechanomyography, recording evoked responses from the anterior tibial muscle as a result of supramaximal nerve stimuli, delivered to the sciatic or common peroneal nerve by a laboratory nerve stimulator. Cardiac vagal block, a side effect of several muscle relaxant agents, was assessed by stimulating the cervical vagus nerve peripherally and determining the possible blocking effect against the vagally induced bradycardia. The agents were dissolved in physiologic saline and injected intravenously at appropriate time intervals. The intensity, onset and duration of neuromuscular block and its type, was determined with each agent. Through administering several doses, the doses corresponding to 50%, 80% and/or 90% neuromuscular block were determined. All agents were compared with standard neuromuscular blocking compounds, e.g. rocuronium, mivacurium, or atracurium.

b) Young, Duroc pigs of 10-12 kg were anesthetized with a mixture of 70 mg/kg alpha chloralose and 0.5 g/kg ethylurethane intraperitoneally. Shielded needle electrodes were used to stimulate the sciatic nerve, and the muscle response was recorded. Blood pressure and heart rate changes were recorded from appropriately cannulated arteries via a blood pressure transducer and cardiotachograph.

The resulting data are shown in Table 1-3, wherein:

ED_{50} = intravenous dose, μg/kg, causing 50% neuromuscular block.

Onset = time in minutes to 80-85% neuromuscular block.

RI = recovery index, minutes, spontaneous recovery, 25-75% neuromuscular response.

VB = vagal block, %, at 80-85% neuromuscular blocking dose.

Δ BP = change in arterial blood pressure, %, at 80-85% neuromuscular blocking dose.

Δ HR = change in heart rate, %, at 80-85% neuromuscular blocking dose.

No = number of animals tested.

Rat Table	ED50	Onset	RI	VB	Δ BP	Δ HR	No
New Compounds							
bis[N-(4-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dibromide	355	0.9	1.2	16	-5	+2	5
bis[N-(3-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dibromide	217	0.9	2.2	78	0	+4	5
bis[N-(2-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dibromide	313	1.3	2.3	60	-3	0	5
bis[N-(4-propionyloxybenzyl) tropanium-3α-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dibromide	412	0.9	1.0	27	-5	0	4
bis[N-(4-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] *trans*-3,6-endomethylene-1,2,3,6-tetrahydrophthalate dibromide	143	1.2	1.5	16	-5	0	4
bis[N-(3-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] *trans*-3,6-endomethylene-1,2,3,6-tetrahydrophthalate dibromide	168	1.2	1.8	50	0	0	3
bis[N-(2-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] *trans*-3,6-endomethylene-1,2,3,6-tetrahydrophthalate dibromide	258	1.2	2.0	77	0	+4	4
bis[N-(4-propionyloxybenzyl) tropanium-3α-yl] *trans*-3,6-endomethylene-1,2,3,6-tetrahydrophthalate dibromide	169	1.3	1.2	36	-5	0	4
bis[N-(4-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] glutarate dibromide	300	0.95	1.1	15	0	0	3
bis[N-(3-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] glutarate dibromide	400	1.1	1.6	75	-3	-1	3
bis[N-(2-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] glutarate dibromide	485	1.0	1.4	70	-12	-5	3
bis[N-(4-propionyloxybenzyl) tropanium-3α-yl] glutarate dibromide	510	1.0	1.0	56	.2	+2	3
bis[N-(4-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] adipate dibromide	188	0.9	1.1	41	-4	0	4
bis[N-(3-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] adipate dibromide	190	1.1	1.6	77	-3	4	4
bis[N-(2-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] adipate dibromide	325	0.9	1	64	-10	0	4
bis[N-(4-acetoxybenzyl) granatanium-3-yl] glutarate dibromide	115	0.63	0.45	0	0	0	5
bis[N-(4-propionyloxybenzyl) granatanium-3-yl] glutarate dibromide	94	0.66	0.45	8	0	+2	5
bis[N-(4-acetoxybenzyl) granatanium-3-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dibromide	98	0.65	0.45	6	8	8	5
bis[N-(4-propionyloxybenzyl) granatanium-3-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dibromide	241	0.73	0.60	15	0	+2.5	5
bis[N-(4-propionyloxybenzyl) quinuclidinium-3-yl] sebacate dibromide	800	1.1	1.4	80	-10	+3	3
Comparison Compounds:							
rocuronium	450	0.95	1.3	60	0	0	7
mivacurium	140	1.8	3.9	0	0	0	8
atracurium	320	1.5	2.9	0	0	0	5
bis[N-methyl tropanium 3α-yl] glutarate diiodide	2000	1.2	4.2	100	0	0	4
bis[N-methyl tropanium 3α-yl] glutarate dibromide	5500	2.5	3.7	100	-10	0	4
bis[N-(2-bromobenzyl) tropanium 3α-yl] glutarate dibromide	1400	2.3	3.6	100	-9	0	5
bis[N-(4-methoxybenzyl) tropanium 3α-yl] glutarate dibromide	1200	1.1	1.6	85	-4	-3	3
bis[N-(4-methylbenzyl) tropanium 3α-yl] glutarate dibromide	1000	1.0	1.6	85	-8	-4	3
bis[N-(3-chlorobenzyl) tropanium 3α-yl] glutarate dibromide	900	1.1	1.8	100	-11	0	3

Rabbit Table	ED5	Onset	RI		Δ BP	Δ HR	No
New Compounds							
bis[N-(4-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] cyclobutant-1,2-dicarboxylate dibromide	57	1.6	1.6		0	-3	5
bis[N-(3acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] cyclobutant-1,2-dicarboxylate dibromide	38	2.4	4.6		0	-3	4
bis[N-(2acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] cyclobutant-1,2-dicarboxylate dibromide	67	2.1	3.8		+4	-15	4
bis[N-(4-propionyloxybenzyl) tropanium-3α-yl] cyclobutant-1,2-dicarboxylate dibromide	79	1.7	1.7		+3	-8	4
bis[N-(4-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] *trans*-3,6-endomethylene-1,2,3,6-tetrahydrophthalate dibromide	95	1.4	1.4		+5	-24	4
bis[N-(3-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] *trans*-3,6-endomethylene-1,2,3,6-tetrahydrophthalate dibromide	63	2.1	3.8		+2	-20	4
bis[N-(2-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] *trans*-3,6-endomethylene-1,2,3,6-tetrahydrophthalate dibromide	95	2.1	3.3		+2	-12	4
bis[N-(4-propionyloxybenzyl) tropanium-3α-yl] *trans*-3,6-endomethylene-1,2,3,6-tetrahydrophthalate dibromide	53	1.3	1.2		+5	-6	4
bis[N-(4-acetoxybenzyl) granatanium-3-yl] glutarate dibromide	75	1.0	0.9		+7	0	4
bis[N-(4-propionyloxybenzyl) granatanium-3-yl] glutarate dibromide	107	1.0	0.9		0	-5	4
bis[N-(4-acetoxybenzyl) granatanium-3-yl] cyclobutant-1,2-dicarboxylate dibromide	70	1.0	1.2		0	0	4
bis[N-(4-propionyloxybenzyl) granatanium-3-yl] cyclobutant-1,2-dicarboxylate dibromide	95	0.9	0.8		+1	-9	4
Comparison Compounds:							
rocuronium	30	1.1	2.4		0	0	7
mivacurium	20	2.8	3.9		0	0	4
atracurium	30	2.7	5.7		0	0	7
bis[N-benzyl tropanium 3α-yl] sebacate dibromide	75	2.3	6.0		0	0	2
bis[N-ethyl tropanium 3α-yl] adipate diiodide	150	2.2	9.0		0	0	2

Pig table

Pig Table	ED50	Onset	RI	VB	Δ BP	Δ HR	No
New Compounds							
bis[N-(4-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dibromide	380	1.1	1.5	28	0	+7	3
bis[N-(3-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dibromide	261	1.35	4.5	89	0	+9	3
bis[N-(2-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dibromide							
bis[N-(4-propionyloxybenzyl) tropanium-3α-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dibromide	478	1.1	1.4	50	0	+8	3
bis[N-(4-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] *trans*-3,6-endomethylene-1,2,3,6-tetrahydrophthalate dibromide	220	1.3	1.4	48	0	+5	3
bis[N-(3-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] *trans*-3,6-endomethylene-1,2,3,6-tetrahydrophthalate dibromide							
bis[N-(2-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] *trans*-3,6-endomethylene-1,2,3,6-tetrahydrophthalate dibromide							
bis[N-(4-propionyloxybenzyl) tropanium-3α-yl] *trans*-3,6-endomethylene-1,2,3,6-tetrahydrophthalate dibromide	290	1.2	1.3	57	0	+7	3
bis[N-(4-acetoxybenzyl) granatanium-3-yl] glutarate dibromide	158	0.85	0.8	37	0	+3	3
bis[N-(4-propionyloxybenzyl) granatanium-3-yl] glutarate dibromide	142	0.85	0.85	37	0	+6	3
bis[N-(4-acetoxybenzyl) granatanium-3-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dibromide	113	1.0	1.0	34	0	+3	3
bis[N-(4-propionyloxybenzyl) quinuclidinium-3-yl] cyclobutane-1,2-dicarboxylate dibromide	128	0.95	0.7	37	0	+8	3
Comparison Compounds:							
rocuronium	350	1.5	3.2	47	0	0	7
mivacurium	135	1.5	3.6	17	0	0	10
bis[N-(4-pentyl) tropanium 3α-yl] sebacate dibromide	300	2.0	6.9	50	0	0	4
bis[N-(3-(phenyl)prop-2-enyl) tropanium 3α-yl] 1,10-decanedicarboxylate dibromide	170	1.6	6.4	27	0	-10	4

When all animal data are considered together, these novel neuromuscular relaxant agents are 2-10 times faster and shorter acting than the comparison compounds. Figure 1 illustrates the neuromuscular blocking effect of bis[N-(4-acetoxybenzyl) granatanium-3-yl] glutarate dibromide and [N-(4-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] glularate dibromide, as compared with rocuronium, mivacurium and [N-(4-methoxybenzyl) tropanium-3α-yl] glularatein the rat. Shown are the response for muscle relaxation along with vagal blocking effect and the blood pressure response against time in minutes.

Those skilled in the art will further appreciate that the present invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or central attributes thereof. In that the foregoing description of the present invention discloses only exemplary embodiments thereof, it is to be understood that other variations are contemplated as being within the scope of the present ıvention. Accordingly, the present invention is not limited to the particular embodiments, which have been described in detail herein.

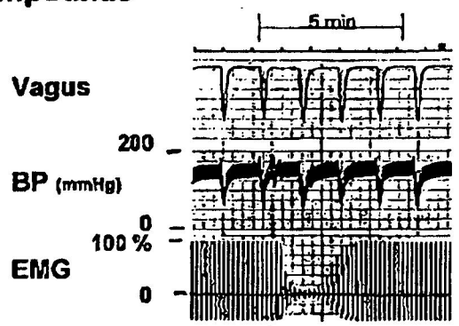
ABSTRACT

Mono-acyloxy substituted aralkyl and aralkenyl bis-quaternary ammonium derivatives of cyclic alkanol diesters have advantageous neuromuscular relaxant properties.

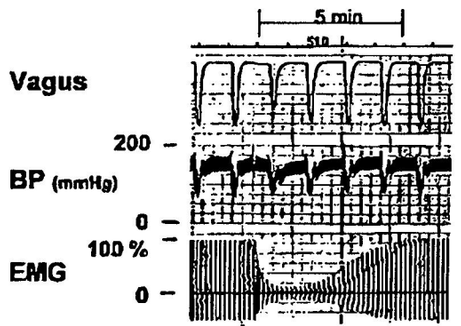
P. SWAIN
Funcionario Certificador

Fig. 1 Neuromuscular Block in Rat

New Compounds

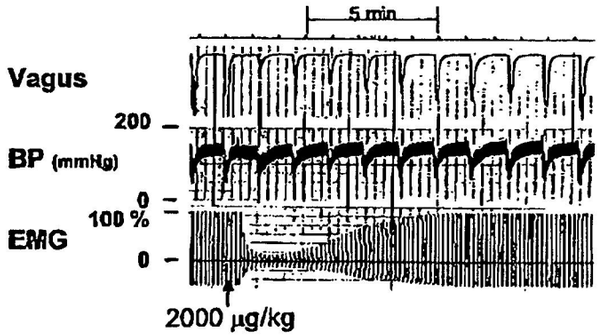


Bis[N-(4-acetoxybenzyl) granatanium-3-yl] glutarate dibromide

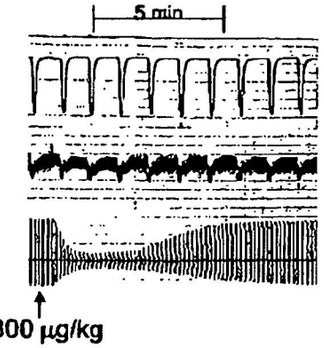


Bis[N-(4-acetoxybenzyl) tropanium-3α-yl] glutarate dibromide

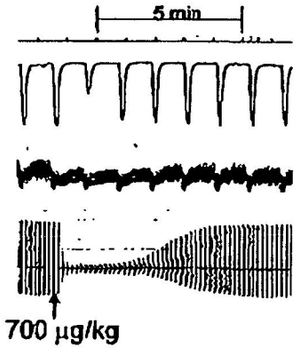
◆ **Comparison Compounds**



Bis[N-(4-methoxybenzyl) tropanium-3α-yl] glutarate dibromide



Mivacurium



Rocuronium

MEMORIA DESCRIPTIVA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos útiles como relajantes musculares de bloqueo neuromuscular ("NMB"). Más específicamente, la invención se relaciona con una serie de derivados de amonio cuaternario de alquilarilo bis sustituido por aciloxi de diesteres de alcanol cíclico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Durante la cirugía, y ciertos procedimientos no quirúrgicos especialmente aquellos relacionados con el apoyo rerspiratorio y resuscitación de los pacientes con necesidad de cuidado intensivo o emergente, es una práctica común hacer que los músculos del paciente se relajen profundamente. Aunque la anestesia general pone al paciente inconsciente, ésta muy raramente brinda una suficiente relajación muscular esqueletal. Además, los pacientes de urgencia y cuidado intensivo que requieren de relajación a menudo no son completamente anestesiados.

Una variedad de compuestos, llamados de manera colectiva agentes bloqueadores neuromusculares (Agentes NMB), son utilizados comúnmente para relajación muscular. Dos de las características más deseables de los Agentes NMB son la rápida activación y la corta duración de la ación. La rápida activación brinda la relajación deseada antes de que ocurra la hipoxia y otras complicaciones. La rápida recuperación permite al paciente recuperar la fuerza muscular, y por lo tanto, la capacidad de respirar, al final del procedimiento quirúrgico. Incluso en los procedimientos que requieren de una considerable cantidad de tiempo, los Agentes NMB de corta duración de acción es aún deseable; por cuanto los agentes pueden instilar de manera continua para satisfacer la necesidad sin sacrificar la característica deseable de la rápida recuperación una vez que se discontinúa su infusión.

Un relajante muscular utilizado frecuentemente en el pasado era la succinilcolina, que tiene una muy rápida activación y una corta duración de acción. Sin embargo, la succinilcolina causa

una "despolarización" de la membrana muscular, lo que a menudo causa serios efectos colaterales y hace que la droga sea menos deseable o contraindicada.

Se conocen diversos otros relajantes musculares denominados "no-despolarizantes" y son ampliamente utilizados en anestesia y cirugía. Estos agentes químicamente diversos, entre otros, incluyen (han incluido): tubocurarina, metocurina, pancuronio, atracurio, cisatracurio, vecuronio, mivacurio y rocuronio. Aunque no de manera completamente satisfactoria, ellos son clínicamente aceptados debido a que hay necesidad de ellos y porque no producen efectos colaterales o sólo efectos colaterales leves. Sin embargo, su activación de acción es demasiado lenta y/o su duración de acción es demasiado extensa. Significativamente, numerosas maniobras terapéuticas, con sus propias complicaciones y efectos colaterales, son practicados para compensar estas deficiencias. Así, estos agentes, sin excepción, no alcanzan a cumplir con el requisito para ser un relajante muscular quirúrgico "ideal".

Las estructuras comunes de los Agentes NMB tienen: uno o normalmente dos átomos de nitrógeno cuaternario. Algunos de los Agentes NMB conocidos incorporan grupos alcoxi en su estructura molecular. La incorporación de grupos alcoxi se basa en una creencia tradicionalmente muy profundamente arraigada en el desarrollo de Relajantes NMB. Por ejemplo, la metocurina fue una mejora sobre las tubocurarina porque contiene sustituciones metoxi?? adicionales. Los Agentes NMB Modernos, atracurio (y cisatracurio), mivacurio, y doxacurio, aún contienen 4, 5 o 6 grupos metoxi, en ese orden. Cada uno de los grupos metoxi adicionales ha mejorado la potencia y reducido ciertos efectos colaterales de aquellos compuestos. Ninguno de los Agentes NMB conocidos, sin embargo, incluye porciones aciloxi mono-sustituido aralkil o aralquenil como parte de su estructura molecular.

La patente húngara # 142.597 extendida el 15 de septiembre de 1955 a uno de nosotros describe una serie de compuestos que tienen un par de partes de tropina (un aminoalcanol

compuestos descritos en esa patente fueron di-sustituidos simétricamente, y ninguno incluía la sustitución de aciloxi en el grupo cuaternizante.

Algunos otros compuestos bloqueadores neuromusculares han sido informados en la literatura que incluye pares de nitrógenos cuaternarios como parte de un sistema de anillos tropanos. Por ejemplo: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 215: 283-298, (1952) y Brit. J. Pharmacol. 15: 71, (1960). Sin embargo, con estos compuestos citados, las porciones tropinil se unen mediante puentes entre los dos nitrógenos cuaternarios. La patente de los Estados Unidos #2.746.964 (1953) describe esteres de ácido dicarboxilico de piperidina-3-ol y sus derivados cuaternarios alquil. Nuevamente, ninguna de estas publicaciones ha tratado el tema de los compuestos mono-aciloxi sustituido diester aralquil bisquaternario.

En nuestra búsqueda del relajante muscular "ideal" hemos descubierto que, en general, la mono-aciloxilación de derivados de amonio cuaternario alquilarilo y aralquenil de diesteres cíclicos de aminoalcanol da como resultado una alta potencia, una muy rápida activación, una duración de acción muy corta, y efectos colaterales mínimos o ausencia de los mismos en animales. Algunos de estos derivados de alquilarilo y aralquenil sustituidos por mono-aciloxi tienen una activación mucho más rápida y una menor duración de acción en animales que cualquier compuesto relajante muscular conocido hasta ahora por el público.

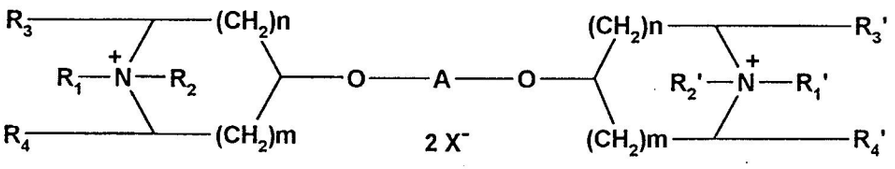
La presente invención se fundamenta por lo tanto en un nuevo concepto que no podía predecirse, considerando la creencia profundamente arraigada de otros y de nosotros mismos, y los propios ejemplos observados en el pasado, acerca de que el creciente número de sustituciones (usualmente el grupo cuaternizante bencilo) podría mejorar a los Agentes NMB, y considerando que no se ha descrito ningún compuestos alquilarilo y aralquenil sustituidos por mono-aciloxi.

84-89

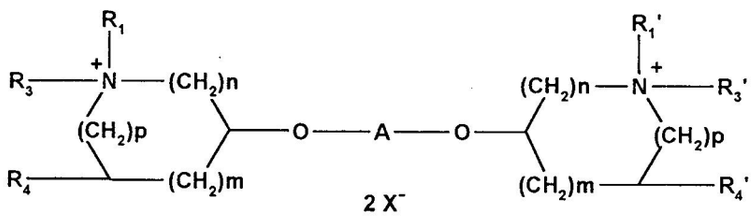
SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención describe una serie de derivados de amonio bis-cuaternarios de alquilarilo y aralquenil sustituido por aciloxi de diversos esteres cíclicos de aminoalcanol de ácidos dicarboxílicos como relajantes neuromusculares, formas de hacerlos y de utilizarlos, y compuestos farmacéuticos que los contienen.

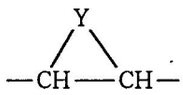
El primer aspecto de la presente invención es un grupo de compuestos 1/a, que tienen la fórmula general que se ilustra a continuación:



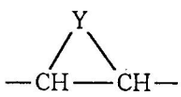
Un segundo aspecto de la presente invención es un grupo de compuestos 1/b, que tienen la fórmula general que se ilustra a continuación:



donde R_1 y R_1' son alquilarilo o aralquenil sustituido por mono-aciloxi; R_2 y R_2' son alquilo o alquenil; **A** es un alcanodicarbonilo normal o sustituido, alquenodicarbonilo, alquinodicarbonilo, cicloalcanodicarbonilo, cicloalquenodicarbonilo, bicicloalcanodicarbonilo, bicicloalqueno-dicarbonilo, policicloaalcanodicarbonilo, policicloalquenodicarbonil o dicarbonil aromático; n es 0, 1, o 2; m es 0, 1, o 2; p es 0, 1, o 2; R_3 y R_3' son un alquil H, CH_3 o inferior; R_4 y R_4' son un alquil H, CH_3, o inferior; R_3 y R_4 conjuntamente también pueden ser -CH=CH-, $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$, o



donde Y es CH_2, O o S, h es 0, 1, 2 o 3, k es 0, 1, 2 o 3; y R_3' y R_4' conjuntamente pueden ser -CH=CH-, $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$, o



donde Y es CH_2, O o S, h es 0, 1, 2 o 3, k es 0, 1, 2 o 3; donde R_1 y R_1', R_2 y R_2', R_3 y R_3', y R_4 y R_4' pueden ser iguales o distintos; X es un anión farmaceuticamente aceptable.

Un cuarto aspecto de la presente invención es la forma de uso de los compuestos de la fórmula general 1/a-1/b como relajantes neuromusculares.

El quinto aspecto de la presente invención es un compuesto farmacéutico, incluyendo los compuestos de fórmula general 1/a-1/b y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

De acuerdo a su uso en este documento, el término "alquilo" significa un radical de hidrocarbono que tiene entre 1 y 20 -átomos de carbono. En la presente invención alquilo puede sustituirse.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "alquenil" significa cualquier radical de hidrocarbono que tiene entre 2 y 20 -átomos de carbono que incluyen por lo menos un doble enlace carbono-carbono en cualquier posición. Ejemplos incluyen etilenil, buta-2-enil, octa-5-enil, y dodecil-2,10-dienil.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "alquinil" significa cualquier radical de hidrocarbono que tiene entre 2 y 20 -átomos de carbono que incluyen por lo menos un enlace triple carbono-carbono en cualquier posición. Ejemplos incluyen acetilenil, 2-butinil, 5-octinil y 1,7-decanedinil.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "aril" se refiere a radicales de hidrocarbono aromático. A modo de ejemplo, fenil, naftil, y antracil.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "alquilarilo" se refiere a radicales de hidrocarbono aril incluyendo una porción alquilo, según se definió anteriormente. A modo de ejemplo, bencil, feniletil, y 6-naftilhexil.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "aralquenil" se refiere a radicales de hidrocarbono aril que incluyen una porción alquenil, según se definió anteriormente, y una porción aril, según se definió anteriormente. A modo de ejemplo, estiril, 3-(bencil) prop-2-enil, y 6-naftilhex-2-enil.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un alquilo que tiene sus -átomos de carbono ordenados en un anillo. A modo de ejemplo, ciclohexyl, ciclobutil, y ciclododecil.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "cicloalquenil" se refiere a un alquenil que tiene sus -átomos de carbono ordenados en un anillo. A modo de ejemplo, ciclohexenil y 1,5-ciclododecadienil.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "bicicloalquilo" se refiere a un alquilo que tiene sus -átomos de carbono ordenados en dos anillos. A modo de ejemplo, decahidronaftil, norbornil, y biciclo [2.2.2]octil.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "bicicloalquenil" se refiere a un alquenil que tiene sus -átomos de carbono ordenados en dos anillos. A modo de ejemplo,

De acuerdo a su uso en este documento, el término "policicloalquilo" se refiere a un alquilo que tiene sus -átomos de carbono ordenados en tres o más anillos.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "policicloalquenil" se refiere a un alquenil que tiene sus -átomos de carbono ordenados en tres o más anillos.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "sustituido" se refiere a un radical de hidrocarbono seleccionado desde los grupos alquilo, alquenil, alquinil, aril, alquilarilo, aralquenil, cicloalquilo, cicloalquenil, bicicloalquilo, bicicloalquenil, policicloalquilo, policicloalquenil, y todos según se define anteriormente, donde uno o más hidrógenos ha sido reemplazado con alquilo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, hidroxi, mercapto, alcoxi, aciloxi, alquilotio, ariltio, acetamido, amino, o grupo(s) nitro. Además el término "sustituido" se refiere a un radical de hidrocarbono seleccionado desde los grupos alquil, alquenil, alquinil, aril, alquilarilo, aralquenil, cicloalquil, cicloalquenil, bicicloalquil, bicicloalquenil, policicloalquil, policicloalquenil, y todos según se define anteriormente, donde uno o más carbonos ha sido reemplazado con atomo(s) de oxígeno, azufre, nitrógeno, o silicio.

En el caso de los grupos aralquil o aralquenil cuaternizantes, "sustituido por mono-aciloxi" se refiere a un grupo aciloxi, que reemplaza a un átomo de hidrógeno de porción alquilaril o aralquenil.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "alquil-cicloalquil" se refiere a un radical de hidrocarbono que incluye un grupo alquilo y un grupo cicloalquilo. A modo de ejemplo, 3-metilciclohexil y 4-hexilcicloheptil.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "alcanodicarbonil" se refiere a un radical que incluye a un alquilo según se define anteriormente y dos grupos carbonil. A modo de ejemplo, succinil, glutaril, sebacil, 9 metil-1,11- dicarboxiundecanil, y otros similares.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "alquenodicarbonil" se refiere a un

8843

de ejemplo, fumaril, clorofumaril, 1,3-dicarboxipropenil, 1,6-dicarboxi-3-hexenil, y traumatil (1, 10-dicarboxi-2-decenil).

De acuerdo a su uso en este documento, el término "alquinodicarbonil" se refiere a un radical que incluye por lo menos un enlace triple carbono-carbono triple y dos grupos carbonil. A modo de ejemplo, 1,2-dicarboxipropinil, 1,6-dicarboxi-2-hexinil, y otros similares.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "bicicloalcanodicarbonil" se refiere a un radical que incluye bicicloalquenil según se define anteriormente y dos grupos carbonil. A modo de ejemplo, 5-norbornano- 2,3-dicarbonil, dihidronaftaleno-1,5-dicarbonil, y 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarbonil.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "bicicloalquenodicarbonil" se refiere a un radical que incluye bicicloalquenil según se define anteriormente y dos grupos carbonil. A modo de ejemplo, 3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftaloil y 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftaleno-1,5-dicarbonil.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "dicarbonil aromático" se refiere a un radical que incluye aun grupo aromático sustituido con dos grupos carbonil. A modo de ejemplo, ftalil, terephtalyl, 1,4-dicarboxinaftil, y otros similares.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "aciloxi" se refiere a RC(O)O- en el cual R es un hidrógeno, alquil, alquenil, alkynil, aril, cicloalquil, cicloalquenil, bicicloalquil, o bicicloalquenil normal o sustituido. A modo de ejemplo, acetoxi, propioniloxi, 2,3-difluorobutyryloxi, benzoyloxi, ciclopropilacetoxi y cloroacetoxi.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "tropina" se refiere a tropina (8-metil-8-azabiciclo-[3.2.1]octan-3α-ol, también conocida como alfa- o endo-tropina), y pseudotropina (8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3β-ol, también conocida como beta- o exo-tropina), dependiendo de la configuraciín del grupo hidroxi adjunto al átomo C3 de tropina.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "granatanol" se refiere a 9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3α-ol . o 9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3β-ol, y además el término "granatanina" se refiere a 9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]nonano. Por supuesto se notará que el átomo de nitrógeno de tropina y de granatanol ya está sustituido por metilo. Por lo tanto, cuando se hace referencia al nitrógeno de tropina o granatanol, como en el caso de yoduro N-metiltropinio se entenderá que el nitrógeno es nitrógeno cuaternario y que el halogenuro está presente para balance de la carga.

De acuerdo a su uso en este documento, el término "anión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un anión que tiene poco efecto tóxico o ausencia del mismo y que no influye significativamente en la acción farmacológica de una dosis administrada farmacéuticamente. A modo de ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, sulfonato, mesilato, besilato, tosilato, y otros similares.

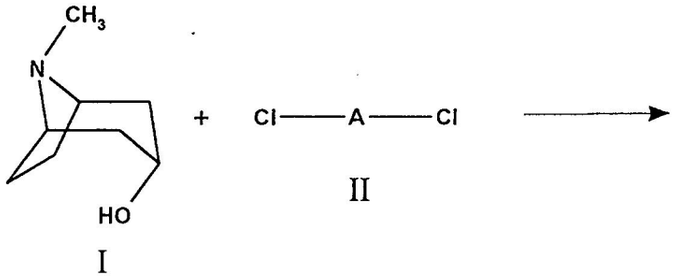
Una variedad de isomeros ópticos, pares enantioméricos, y pares diastereoméricos existen para muchos de los compuestos dentro del alcance de la presente invención. todos dichos compuestos son intencionales, y son todos mezclas de pares de isómeros, pares enantoiméricos y pares diastereoméricos para cada variación estructural, incluyendo todos los compuestos puros y mezclas racémicas.

Tanto los isómeros geométricos cis como los trans geométricos y las mezclas son intencionales.

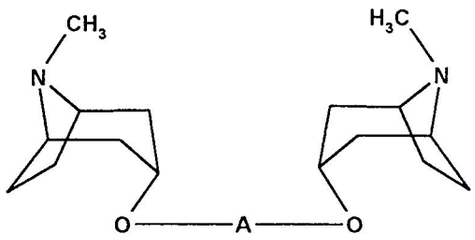
SÍNTESIS

Ahora se describirán diversas vía sintéticas para preparar los compuestos de la presente invención. Estas vías se ilustrarán utilizando N-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol (tropina) como ejemplo del material inicial. También se pueden utilizar otros aminoalcanoles cíclicos adecuados.

VÍA SINTÉTICA A



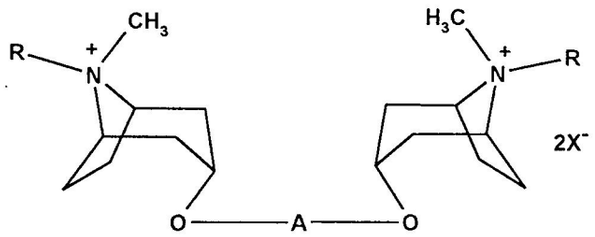
I II



III (eq. A)

III + 2 RX ⟶

IV

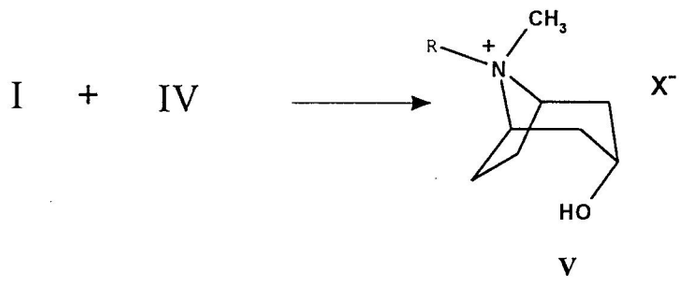


(eq. B)

En relación a la ec. A de la vía sintética A, el procedimiento se lleva a cabo de la siguiente forma. A una solución enfriada de un equivalente al cloruro (II) de ácido correspondiente en cloruro de metileno seco en un baño de hielo se agrega en forma de gotas dos equivalentes de tropina en cloruro de metileno seco, y luego se deja que la mezcla adquiera la temperatura ambiente. Luego de verter la mezcla de reacción en el agua fría, la capa acuosa se basifica a pH 10- con una solución acuosa 2 N NaOH, y se extrae con cloroformo. Luego el diester (III) se purifica mediante una técnica cromatográfica.

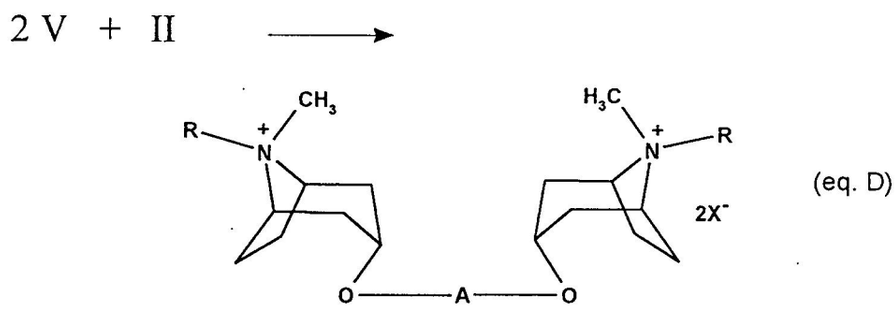
En la ec. B, se toma un equivalente del diester (III) purificado en un solvente aprótico moderadamente polar, como por ejemplo acetona o acetonitrilo. Se agrega dos y media partes del equivalente del alquilarilo o aralquenil halide, RX (IV) sustituido por mono-aciloxi. Se calienta la solución resultante a entre 50°C y 70°C durante 6 a 12 h dependiendo de los reactivos. Las sales cuaternarias resultantes son filtradas y purificadas mediante recristalización.

VÍA SINTÉTICA B



(eq. C)

V



(eq. D)

En relación a la ec. C del a Vía Sintética 2, un equivalente de la tropina (I) apropiada y uno a uno y cuarto equivalentes del halogenuro alquilarilo (IV) sustituido por el mono-aciloxi deseado se calientan juntos en un solvente aprótico moderadamente polar, como por ejemplo acetona o acetonitrilo, durante entre 6 y 12 horas a entre 60°C y 70°C. La sal cuaternaria de amonio (V) resultante se filtra y purifica mediante recristalización.

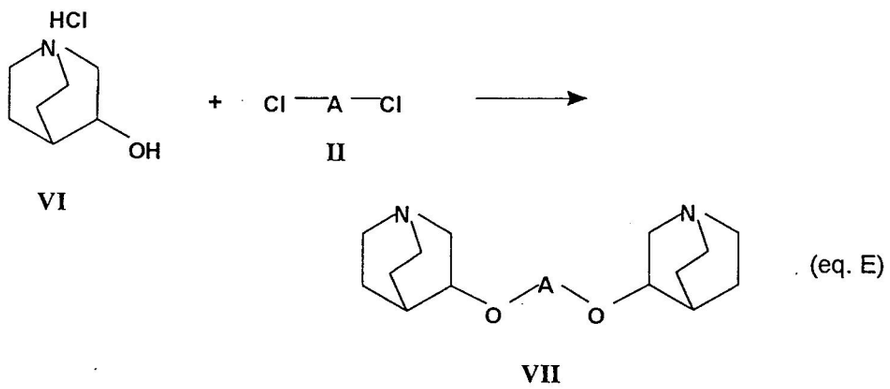
Luego, como se muestra en la ec. D, dos equivalentes de la sal cuaternaria (V) se hacen reaccionar con un equivalente del dihalogenuro (II) de diácido apropiado en cloruro de metileno

seco en un recipiente sellado. Se calientan los ingredientes en un recipiente cerrado a entre 80° y 100°C. Tras remover el solvente, se purifica el residuo mediante recristalización, y se obtiene compuesto puro de la Fórmula 1/a y 1/b.

Los compuestos de la Fórmula 1/a - 1/b de la presente también pueden ser esteres de diamonio asimétricos. Estos compuestos are se hacen de acuerdo al siguiente método: no more de un equivalente de un primer halogenuro alquilarilo o aralquenil , RX (IV) sustituido por mono-aciloxi y un equivalente de diester (III) in acetona o acetonitrilo se calientan a 60°C durante 12 horas. A la mezcla de la reacción se le agrega el segundo halogenuro alquilarilo o aralquenil, RX (IV) sustituido por mono-aciloxi. Luego se calienta nuevamente la mezcla de la reacción a entre 90-100°C durante 12 horas. El precipitado resultante se purifica mediante recristalización.

Una alternativa para la vía sintética A se ilustra en Vía Sintética C.

VÍA SINTÉTICA C



VI

VII

(eq. E)

VII + 2 RX ⟶ **Formular 1/b** (Eq. F)

Otros hidrocloruros de aminoalcanol cíclico apropiados, tales como hidrocloruro de tropina o hidrocloruro de granatanol, también se pueden usar.

UTILIDAD

Los compuestos de la Fórmula 1/a y 1/ b muestran actividad marcada como agentes bloqueadores neuromusculares. Dichos agentes se le administran típicamente en forma

intravenosa. La forma de administración puede ser una inyección simple, o una serie de inyecciones, o administrado como un componente de una infusión intravenosa. Los compuestos de esta invención son caracterizados por una acción rápida y una acción de corta duración en animales al grado que ellos son claramente superiores a cualquier relajante muscular conocido y/o comercializado. Con respecto a los efectos secundarios, los compuestos de esta invención no tienen prácticamente ningún efecto secundario cardiovascular objetable asociado con succinilcolina, tubocurarina o galamina, los prototipos anteriores de relajantes musculares usados clínicamente. Además, sus perfiles de efectos secundarios son comparables al del estado presente del arte, agentes utilizados clínicamente.

La dosificación del bolo puede variar marcadamente entre cada paciente individual así como con otros relajantes musculares, pero generalmente, como se estima sobre la base de experimentos con animales, la dosis será entre 0,1 y 1,0 mg/ kg por peso del cuerpo. Se debe llegar a la dosis precisa después de haber considerado cada caso individual, incluyendo la edad, sexo, peso y condición general del paciente y el grado de relajación muscular deseado.

La forma de dosificación puede ser una solución líquida, ya sea por inyección directa o por adición al fluido intravenoso, o puede ser un polvo sólido o material granulado que debe transformarse en solución antes de usar. El líquido o sólido se puede formular mediante cualquier medio convencional.

Uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable y adyuvantes se pueden incluir en una formulación clínica, incluyendo modificadores de pH, estabilizadores, preservativos, sales biológicamente necesarias, azúcares, y otros similares.

La actividad de estos compuestos puede ser probada por cualquiera de los variados métodos.

La utilidad de los compuestos de Fórmula 1/a y 1/b se ha probado usando ratas, conejos,

9499

motor apropiado, por ejemplo el nervio ciático o el nervio peroneal común. Las contorciones del músculo resultante se transducen y se registran. Como los agentes bloqueadores neuromusculares de esta invención se administran en una vena, la contorsión del músculo en respuesta al estímulo disminuye. Se mide esta disminución de dosis - dependiente. De igual modo, el comienzo y duración de esta acción puede ser determinado y comparado con aquellos agentes conocidos clínicamente usados.

Los métodos electromiográficos y mecanomiográficos de medida son aceptables.

La invención se puede entender mejor haciendo referencia a los ejemplos siguientes, que se incluyen sólo para propósitos de ilustración y que no se deben interpretar como limitantes del alcance de la presente invención.

El ejemplo siguiente ilustra la Vía Sintética A

Ejemplo 1- Preparación de Bis (granatan-3-il) glutarato

A una solución de cloruro del glutaril (5,5 g, 32,6 mmol) en 50 mL de cloruro de metileno se agrega gotas de granatan-3-ol (10,1 g, 65,3 mmol) en 20 mL de cloruro de metileno a -20°C. Después de ser revuelto a 0°C durante 1 h, la mezcla se vierte en una solución acuosa de 100 mL de 2 N NaOH y se extrae con CHCl3. La capa orgánica combinada se seca y se concentra sobre MgSO4. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía de columna (CHCl3 a MeOH: CHCl3: NH4OH= 4: 5: 1) rinde 9,3 g (70%) de bis (granatan-3-il) glutarato como aceite espeso.

De igual modo sustituyendo:

cloruro de malonil

cloruro de succinil

cloruro de tiodiglicolil

2-ketoglutaril cloruro

cloruro de adipoil

4, 4-dithiodibutyryl cloruro

1,11-undecanedicarbonil dicloruro

cloruro de fumaril

cloruro de clorofumaril

cloruro de trans-traumatil

cloruro de acetilenodicaboxilil

trans-ciclobutano-1,2-dicabonil dicloruro

1,3-ciclohexanedicabonil dicloruro

1,1'-ciclopentanediacetil dicloruro

cloruro del ftaloil

4,5-dicloroftaloil cloruro

trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftaloil cloruro

se puede obtener:

Bis (granatan-3-il) maleato

Bis (granatan-3-il) succinato

Bis (granatan-3-il) thiodiglicolato

Bis (granatan-3-il) 2-keroglutarato

Bis (granatan-3-l) adipato

Bis (granatan-3-il) sebacato

Bis (granatan-3-il) 4, 4-dithiodibutirato

Bis (granatan-3-il) 1,11-undecanedicarboxilato

Bis (granatan-3-il) fumarato

Bis (granatan-3-il) clorofumarato

Bis (granatan-3-il) trans-traumatato

Bis (granatan-3-il) ciclobutano-1,2-dicaboxilato

Bis (granatan-3-il) ciclohexano-1,3-dicarboxilato

Bis (granatan-3-il) ciclopentano-1,1-diacetato

Bis (granatan-3-il) ftalato

Bis (granatan-3-il) 4,5-dicloroftalato

Bis (granatan-3-il) trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato

De igual modo sustituyendo otros aminoalcanoles cíclicos por granatanol como según se indica en la formula 1/a y 1/ b como material de inicio y los ácido cloruros en la lista, se puede obtener los ésteres ácidos dicarboxílicos correspondientes.

Ejemplo 2- Preparación de Bis-[N- (4-acetoxibencilo) granatano-3-il glutarato dibromuro

Una solución de bis (granatan-3-yl) glutarato (4,0 g, 9,85 mmol) y 4-acetoxiybencilo bromuro (5,0 g, 21,7 mmol, preparado de 4-hidroxibenzaldehido a través de acetilación de los grupos hidroxilos, reducción del aldehído en el alcohol correspondiente, y su bromination) en 100 mL de acetona se calienta a 60°C por 10 horas. El precipitado se recoge por filtración, se lava con acetona y éter, y se seca al vacío; produciendo 7,5 g (83%) de bis [N- (4-acetoxibencilo) granatano-3-il] dibromuro de glutarato como un polvo blanco.

De igual modo sustituyendo:

2-acetoxibenci bromuro

3-acetoxibenci bromuro

4-propioniloxibenci bromuro

2-butiriloxibenci bromuro

3-benzoyloxibenci bromuro

4-acetoxifenetil bromuro

3- (4-acetoxifenil) propen-2-il bromuro

97402

se puede preparar:

bis[N- (2-acetoxibencilo) granatano-3-il] dibromuro de glutarato

bis[N- (3-acetoxibencilo) granatano-3-il] dibromuro de glutarato

bis[N- (4-propioniloxibencilo) granatano-3-il] dibromuro de glutarato

bis[N- (2-butiriloxibencilo) granatano-3-il] dibromuro de glutarato

bis[N- (3-benzoiloxibencilo) granatano-3-il] dibromuro del glutarato

bis[N- (4-acetoxifenethil) granatano-3-il] dibromuro del glutarato

bis[N- (3- (4-acetoxifenil) propen-2-il) granatano-3-il] dibromuro de glutarato

bis[N- (4-acetoxi-1-nafthilmetil) granatano-3-il] dibromuro de glutarato.

Un experto en el arte notará que ambos materiales de inicio se pueden sustituir. Por ejemplo si se sustituye 3-propioniloxibencilo bromuro por 4-acetoxibencilo bromuro y bis (tropan-3-il) glutarato, bis (tropan-3-il) sebacato, y bis (tropan-3-il) ciclobutano-1,2-dicarboxilato se sustituyen por bis (granatan-3-il) glutarato, entonces se obtiene: bis [N- (3-propioniloxibencilo) tropano-3-il] dibromuro de glutarato, bis-[N- (3-propioniloxibencilo) tropano-3-il] dibromuro de sebacato, y bis-[N- (3-propioniloxibencilo) tropano-3-il] ciclobutano-1,2-dibromuro de dicarboxilato.

El ejemplo siguiente ilustra Vía Sintética B.

Ejemplo 3- Preparación de N- (4-propioniloxibencilo) cloruro de tropino.

La mezcla de 7,1 g (50 mmol) de tropina y 11,9 g (60 mmol) de cloruro de 4-propioniloxibencilo en 200 mL de acetona se calienta a 60-70°C por 10 hrs. Luego el precipitado se filtra, se lava, y recristaliza (cloruro de etanol-metileno) para rendir 14,4 g (85%) de N- (4-propioniloxibencilo) cloruro de tropino como polvo blanco.

De igual modo sustituyendo:

2-butiriloxifenetil cloruro

3- (3-acetoxifenil) bromuro de propil

4- (difenilacetoxi) bromuro de bencilo

se puede preparar:

N- (4-acetoxibencilo) cloruro de tropino

N- (2-butiriloxibencilo) cloruro de tropino

N- (3- (3-acetoxifenil) propil) bromuro de tropino

N- (4- (difenilacetoxi) bencilo) bromuro de tropino

Ejemplo 4- Preparación de Bis-[N- (4-propioniloxibencilo) tropano-3-il] ciclobutano-1,2-dicarboxilato dicloruro

N- (4-propioniloxibencilo) cloruro de tropino (13,0 g, 38,3 mmol) y 3,17 g (17,5 mmol) de ciclobutano-1,2-dicarbonil dicloruro en 100 mL de cloruro de metileno se calientan en un tubo sellado a 100°C por 12 hrs. Después se agregan 5 mL de metanol a la mezcla de la reacción enfriada, el solvente se extrae en un evaporador rotatorio. El producto es purificado por recristalización de cloruro de metanol-metileno; produciendo 16,9 g (50%) de bis [N- (4-propioniloxibencilo) tropano-3-il] ciclobutano-1,2-dicloruro de dicarboxilato].

De igual forma sustituyendo:

N- (4-acetoxibencilo) cloruro de tropino

N- (2-butiriloxibencilo) cloruro de tropino

N- (3- (3-acetoxifenil) propil) bromuro de tropino

N- (4- (difenilacetoxi) bencilo) bromuro de tropino

se puede preparar:

bis[N- (4-acetoxibencilo) tropano-3-il] ciclobutano-1,2-dicloruro de dicarboxilato

bis[N- (2-butiriloxibencilo) tropano-3-il] ciclobutano-1,2-dicloruro de dicarboxilato

bis[N- (4- (difenilacetoxi) tropano-3-il] ciclobutano-1,2-dibromuro de dicarboxilato

El ejemplo siguiente ilustra la preparación de un éster del diamonio asimétrico.

Ejemplo 5- Preparación de [N- (4-acetoxibencilo) tropanio-3-il], [N- (2-propioniloxi- bencilo) tropanio-3-il dibromuro de glutarato.

A una solución de 18,9 g (50 mmol) de bis (tropan-3-il) glutarato en 500 mL de acetona seca en una botella sellada se agregan 11,5 g (50 mmol) de bromuro de 4-acetoxibencilo. Luego la mezcla se calienta a 50°C por 5 hrs, 12,1 g (50 mmol) de bromuro de 2-propioniloxibencilo se aumenta a la mezcla enfriada. Luego se calienta otra vez la mezcla a 70-75°C por otras 10 hrs. El precipitado blanco resultante se recoge por filtración, y se purifica por recristalización de MeOH-cloruro de metileno para rendir 12,7g (30%) de [N- (4-acetoxibencilo) tropano-3-il], [N- (2-propioniloxibencilo) tropano-3-il dibromuro de glutarato como polvo blanco.

De igual modo sustituyendo bromuro de 3-acetoxifenetil y bromuro de 4-benzoiloxibencilo por bromuro de 4-acetoxifenetil y bromuro de 2-propioniloxybencilo, respectivamente, se puede obtener [N- (3-acetoxifenetil) tropano-3-il], [N- (4-benzoiloxibencilo) tropano-3-il] dibromuro de glutarato.

El ejemplo siguiente ilustra la Vía Sintética C.

Ejemplo 6- Preparación de sebacato de Bis [quinuclidin-3-il]

A una solución de cloruro del sebacoil (4,78 g. 20,0 mmol) en 40 mL de cloruro de metileno se agregan en un tubo sellado 3-quinuclidinol hidrocloruro (7.85 g, 48,0 mmol). La mezcla heterogénea se calienta a 80°C durante la noche. Después que se ha enfriado la mezcla se vierte en 100 mL de 2 N NaOH solución acuosa y se extrae con CHCl3. La capa orgánica combinada se seca en MgSO4 y se concentra. El aceite resultante se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, 10% MeOH en CHCl3) para rendir 6,7 g (80%) de bis [quinuclidin-3-il] sebacato como un aceite espeso.

Ejemplo 7- Preparación de Bis [N- (4-propioniloxibencilo) quinuclidino-3-il] dibromuro de sebacato.

Una solución de bis [quinuclidin-3-il sebacato (2,5 g, 5,95 mmol) y bromuro de 4-propioniloxibencilo (3,18 g, 13,1 mmol) en 50 mL de acetona se calienta a 60°C en un tubo sellado durante 5 horas. El sólido blanco (4,5 g, 84%) precipitado al exterior se recoge y se seca al vacío por 1 hora.

De igual modo, se pueden hacer mediante la selección apropiada de materiales de inicio varias otras sales de amonio bicuaternarias simétricas y asimétricas de las estructuras generales de 1/a y 1/b, por ejemplo:

[N-etil, N- (4-acetoxibencilo) nor-granatanino-3-il],[N-etil, N- (3-benzoiloxibencilo) nor-granatanino-3-il] ciclobutano- dibromuro de 1,2-dicaboxilato, bis[N- (2-propioniloxibencilo) quinuclidino-3-il] dibromuro de isoftalato, bis[N-(4-propioniloxifenetil) 1,2,6-trimetilpiperidino-4-il] dibromuro de tioglicolato,

Ejemplo 8- Comprobación en un animal vivo de la Actividad Biológica del Agente Bloqueador Neuromuscular.

La actividad bloqueadora neuromuscular (acción farmacológica principal) y otros efectos (por ej., efectos secundarios cardiovasculares) de estos agentes se investiga en diferentes animales experimentales. La justificación para este enfoque recae en el hecho comúnmente sabido que las propiedades farmacodinámicas y farmacokinéticas de estos agentes son marcadamente variables de especie a especie, Por lo tanto, los aspectos más importantes del utilidad terapéutica proyectada de estos agentes, es decir, la potencia de bloqueo neuromuscular, el inicio y duración de los efectos secundarios, no se puede determinar en preparaciones "in vitro" o usando sólo una especie de animales.

Las nuevas sustancias, objeto de la invención presente, se han investigado cuidadosamente,

neuromuscular, y luego los compuestos seleccionados se han probado para efectos específicos, por ejemplo, inicio, duración de acción y efectos secundarios en especie adicionales de animales, tales como conejos y cerdos.

La siguiente es una descripción de los métodos que se usaron en la rata y el cerdo; estos métodos también de utilizaron en otras especies, cuando se requirió.

a) Se anestesiaron ratas macho albinas y adultas con pentobarbital inyectado intraperitonealmente, La tráquea se canuló para ventilación artificial mediante un pequeño ventilador de animales. La arteria carótida era canuló para registrar la presión sanguínea mediante un transductor y la tasa cardiaca mediante un cardiotacografo en un polígrafo, Una vena yugular externa se canuló para, administrar la droga i.v., La función neuromuscular se supervisó mediante electromiografía, registrando respuestas producidas desde el músculo tibial anterior como resultado de estímulos del nervio supramaximal compuesto de pulsos rectangulares simples o "tren-de-cuatro" de 0,1-0,2 [msec] de duración por cada 10-12 segundos, entregados al nervio peroneal común o por un estimulador de nervios de laboratorio. Otro modo de estimulación incluyó estímulos simples repetidos entregados a 0,1 Hz o 1 Hz. Se evaluó el bloque vagal cardíaco, un efecto secundario de varios agentes de relajantes musculares, estimulando periféricamente el nervio vago cervical y determinando el posible efecto bloqueador contra la bradicardia inducida vagalmente. Se disolvieron los agentes en salina fisiológica y se inyectaron intravenosamente a intervalos del tiempo apropiados. La intensidad, inicio y duración de bloque del neuromuscular y su tipo, se determinó con cada agente. A través de administración de varias dosis, las dosis correspondiente a 50%, 80% y/o 90% se determinó el bloque del neuromuscular. Se compararon todos agentes con los compuestos de bloqueo neuromuscular normal, por ejemplo succinilcolina, pancurono, mivacuro, o rocurono.

b) Se anestesiaron intraperitonealmente cerdos Young, Duroc de 10-12 [kg] con una mezcla

protegidas para estimular el nervio siático y se registró la respuesta del músculo. Los cambios de la tasa de la presión sanguínea y del corazón se registraron desde las arterias canuladas apropiadamente a través de un transductor de presión sanguínea y un cardiotacógrafo. Los datos resultantes se muestran en la tabla 1-4, en éste:

ED_{50}= dosis intravenosa μg/kg, causando 50% del bloque neuromuscular.

Inicio= tiempo en minuto a 80-85% del bloque neuromuscular.

RI= índice de recuperación, minuto, recuperación espontánea, 25-75% respuesta neuromuscular.

VB= bloque vagal, %, a 80-85% de dósis de bloqueo neuromuscular.

ΔBP= cambio en presión arterial sanguínea, %, a 80-85% dosis de bloqueo neuromuscular.

ΔHR= cambio en la tasa del corazón, %, a 80-85% dosis de bloqueo neuromuscular.

Ninguno= número de animales probados.

Cuando todos los experimentos con animales se consideran en conjunto, estos nuevos relajantes neuromusculares actúan de 2 a 10 veces más rápidos y en un tiempo más corto que los compuestos de comparación. La Figura 1 ilustra el efecto de bloqueo neuromuscular de bis [N- (4-acetoxibencilo) granatano-3-il dibromuro del glutarto y bis[N- (4-acetoxibencilo) tropano-3α-il] dibromuro de glutarto, según se compara con rocurono, mivacuro y bis[N- (4-metoxibencilo) tropano-3α-il] dibromuro de glutarto en la rata. Se muestra la respuesta para la relajación del músculo y la respuesta de presión sanguínea contra tiempo en minutos.

Aquellos con experiencia en el arte notarán además que la presente invención puede estar representada en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o atributos centrales de ésta. En que la descripción anterior de la presente invención describe sólo versiones de ejemplo de éstas, se debe entender que otras variaciones están contempladas dentro del alcance de la presente

invención. En consecuencia, la presente invención no está limitada a versiones particulares, las que se han descrito en detalle en este documento.

104-109

RESUMEN

Alquilarilo sustituído Mono-aciloxi y derivados de amonio bis-cuaternario aralquenilo de diesteres de alcanol cíclico tienen ventajosas propiedades relajantes neuromusculares.