

26 MAYO 1972

26 MAYO 1972



PATENTE DE INVENCION

Lp. 455.A.

Int. Cl.<sup>8</sup>: C07D//A61K

# Memoria Descriptiva

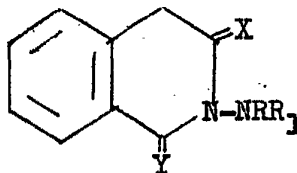
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DIHIDRO-2-AMINOISOQUINOLINAS

*Solicitante* GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente en  
Via Durando, 38, MILAN, Italia.-

—400917

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar dihidro-2-aminoisoquinolina de fórmula:

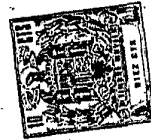


5.

I

400917

- 2 -



- en la que X e Y son diferentes y representan hidrógeno u oxígeno; R y R<sub>1</sub> se eligen independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior, mono y dialquil(inferior)amino-alquilo(inferior), carboxialquilo inferior, carboalcoxialquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo, acilo derivado de una mitad de ácido carboxílico alifático, aromático o heterocíclico, carbamilo, tiocarbamilo, arilcarbamilo, ariltiocarbamilo, guanilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo; ó R y R<sub>1</sub> tomadas conjuntamente con el átomo de nitrógeno adyacente representan un radical aralquilidenamino, alquilidenamino, carboxialquilidenamino, carbalcoxialquilidenamino, cicloalquilidenamino, o forman un anillo heterocíclico de 5 - 7 átomos; y en cuya fórmula solo uno de R y R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno. Mediante el procedimiento de esta invención se obtienen también las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores de fórmula I.

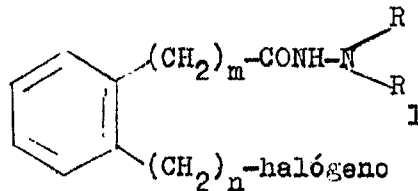
- El término "alquilo inferior" y la mitad "alquilo" en los otros términos empleados en esta memoria y en las reivindicaciones, incluye radicales alifáticos de cadena recta y ramificada de 1 a 4 átomos de carbono mientras que la mitad alifática de los grupos "hidroxialquilo inferior" y "aminoalquilo inferior" contienen generalmente de 2 a 4 átomos de carbono.

- Un miembro representativo de sustituyentes "arilo" y de las otras mitades arilo son fenilo o fenilo sustituido por halógeno, nitro, amino, ciano, alcoxi inferior, hidroxí, carboxi, carbalcoxi, sulfonamido y alquilo inferiores.



5. Los radicales cicloalquilo y cicloalquilideno-amino contienen generalmente un anillo alifático de 5 - 8 átomos de carbono mientras que la expresión "anillo heterocíclico de 5 - 7 átomos" incluye también los compuestos que contienen otros heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

10. El método para preparar los compuestos de fórmula I en la que como mínimo uno de los sustituyentes R y R<sub>1</sub> es diferente de hidrógeno, consiste en calentar una hidrazida de fórmula:



15.

20. en la que R y R<sub>1</sub>, m y n se definen como anteriormente pero como mínimo uno de los radicales R y R<sub>1</sub> es diferente de hidrógeno. La ciclización intramolecular tiene lugar con la eliminación de un halogenuro de hidrógeno y son necesarias la presencia de bases fuertes, tales como hidróxidos o hidruros de metales alcalinos, para acelerar la reacción. Los disolventes en los cuales se lleva a cabo la reacción se eligen generalmente entre los disolventes orgánicos polares inertes, tales como por ejemplo, dimetoxietano, acetonitrilo y acetona.
- 25.

30. Los compuestos de la invención muestran un elevado grado de actividad anti-inflamatoria, acompañada de una baja toxicidad. De hecho, los miembros representativos de los nuevos compuestos dihidro-2-aminaiso-

400917

- 4 -



- quinolina de la presente invención, cuando se ensayan sobre ratas, exhiben una actividad notable en el ensayo de carragenina y de pellet de granuloma. Los compuestos resultaron ser farmacológicamente activos per os, es
5. decir, dichos compuestos inducían una inhibición de como mínimo el 20 % incluso a una dosis de 10 - 25 veces, aproximadamente, más pequeña que la dosis tóxica, que en las ratas oscila desde 500 a más 1.000 mg/kg per os. La actividad anti-inflamatoria fué también confirmada me-
10. diante el ensayo de los compuestos en la artritis inducida por adyuvantes, en ratas, de acuerdo con el método de B.B. Newbould, Brit. J. Pharmacol, 21, 127, 1963. Otras características notables exhibidas por estos compuestos es una potencia ulcerogénica muy baja. Los valores ED<sub>50</sub>
15. urcerogénicos sobre el estómago y el pequeño intestino de las ratas, de compuestos representativos fueron determinados de acuerdo con D.A. Brodie et al., Science, 170, 183, 1970 y resultaron ser considerablemente más elevados que los valores de los conocidos agentes anti-inflam-
20. torios, tales como ácido acetilsalicílico o fenilbutazona. Las vías preferidas para la administración de los presentes compuestos son la vía oral y la vía rectal, aunque pueden utilizarse otras formas de administración. En el primer caso, las drogas se combinan normalmente
25. en las formas de dosificación farmacéuticas, tales como tabletas, cápsulas, elixires, soluciones y similares. La unidad de dosificación puede contener los excipientes usuales, tales como almidón, goma, alcoholes, azúcares, ácidos grasos, etc., Igualmente ha resultado ser muy
30. adecuada la administración por vía rectal, administrándo-



400917

se en este caso la droga en forma de supositorios, en mezcla con vehículos convencionales tales como manteca de cacao, cera, esperma de ballena o polioxietilenglicoles y sus derivados.

5. La gama de dosificación es de 0,05 a 1 g, aproximadamente, por vía, con preferencia administrada en dosis individuales.

Los siguientes ejemplos intentar ilustrar la invención reivindicada sin restringirla indebidamente a los mismos.

10.

EJEMPLO 1

2-(4-metil-1-piperazinil)-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

15. Una mezcla de 180 g de 1-isocromanona y 225 g de pentacloruro de fósforo, se calienta gradualmente a 155°C y se mantiene a esta temperatura durante unos 30 minutos mediante destilación de oxiclорuro de fósforo. El residuo oleoso se destila a 145 - 150°C/17 mm de Hg, proporcionando 188,5 g (75 %) de cloruro de 2-(2-cloroetil)-benzoilo. Se añade, bajo agitación, una cantidad de 24 g de este último compuesto a una solución de 12,5 g de 1-amino-4-metilpiperazina y 22 g de trietilamina en 150 ml de éter dietílico. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 30 minutos aproximadamente. Después de concentrar la solución a un pequeño volumen se recoge el sólido precipitado en un filtro, se lava con agua y a continuación con una solución acuosa de bicarbonato sódico. El residuo se extracta con diclorometano y después de secar sobre sulfato sódico y evaporar el disolvente se obtienen
- 20.
- 25.
30. 24 h (73 %) de 1-2-(2-cloroetil)-benzamido7-4-metilpipe-

400917



- razina bruta. El producto purificado después de la cristalización en éter dietílico funde a 139 - 141°C. A 18 g del compuesto de piperazina así obtenido, en 500 ml de acetonitrilo, se añaden 3,1 g de hidruro sódico, a
5. temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante 3 horas. El sólido precipitado se filtra y la capa orgánica se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en éter dietílico y se precipita mediante la adición de cloruro de hidrógeno. El hidrocioruro recuperado se suspende en
10. una solución acuosa de bicarbonato sódico y se extracta con diclorometano. La capa orgánica, después de secar, proporciona la evaporación de 9 g del compuesto del título; p.f. 100 - 101°C.

EJEMPLO 2

15. 2-morfolino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

- Empleando 4,4 g de cloruro de 2-(2-cloroetil)-benzoilo, 4,4 g de trietilamina y 2,2 g de 4-aminomorfolina y operando en la forma descrita en el ejemplo anterior, se obtienen 2,9 g de 4-2-(2-cloroetil)-benzamido7-morfolina que funde a 132 - 135°C. Una mezcla de 1 g del derivado de morfolina así obtenida y 2,1 g de hidróxido potásico en 25 ml de acetona, se refluje durante 30 minutos y a continuación se filtra el precipitado sólido,
20. evaporándose la capa orgánica hasta sequedad. El residuo se extracta con diclorometano y la solución se lava con
25. agua. La capa orgánica, después de la evaporación, proporciona 0,4 g del compuesto del título que funde a 132 - 133°C.

30.

EJEMPLO 32-fenilamino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

5. Operando de forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, se obtienen 9,5 g de N-fenil-N'-(2-(2-cloroetil)-benzoil)-hidrazina, p.f. 172 - 174°C, la cual se cicliza al compuesto del título mediante tratamiento con hidruro sódico de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito. Rendimiento, 5,5 g; p.f. 160 - 163°C.

10.

EJEMPLO 42-dimetilamino-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona

15. Una solución de 81 g de N,N-dimetilhidrazina en 10 ml de etanol seco, se añade a 100 g de 3-isocromano-na en 500 ml de etanol seco, a temperatura ambiente. Después de hervir durante 14 horas, la solución se evapora hasta sequedad y el residuo se cristaliza en una mezcla de etanol y éter dietílico, proporcionando 80 g de N-(2-hidroximetilfenil)-acetil-N',N'-dimetilhidrazina; p.f. 99 - 100°C.

20.

25. Una solución de 33 ml de cloruro de tionilo en 33 ml de diclorometano, se añade, bajo agitación, a temperatura ambiente, a una solución de 21,5 g del compuesto de hidrazina anteriormente descrito en 250 ml de diclorometano. Después de 30 minutos el disolvente se evapora in vacuo y el residuo se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico y a continuación con agua. Mediante la evaporación de la solución orgánica, se obtienen 19,5 g
30. de N-(2-clorometilfenil)acetil-N',N'-dimetilhidrazina,

p.f

400917

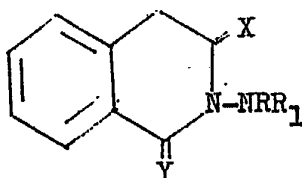


p.f. 104 - 106°C. Una cantidad de 3 g de este último derivado se cicliza al compuesto del título mediante el empleo de 0,65 g de hidruro sódico en 75 ml de dimetoxietano bajo las mismas condiciones descritas en el último

5. párrafo del ejemplo 1. El residuo obtenido por evaporación del disolvente se destila a 124°C/0,4 mm proporcionando 2 g de 2-dimetilamino-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona. El Hidrocloruro obtenido mediante adición de cloruro de hidrógeno a una solución en éter dietílico de la
10. base funde a 176 - 178°C. La etapa de ciclización puede realizarse también empleando hidróxido potásico finamente subdividido en acetona en lugar de hidruro sódico en dimetoxietano.

De acuerdo con los métodos aquí descritos, pueden prepararse otros compuestos. En la siguiente lista, se indican algunas sustancias representativas.

15.



20.

X	Y	R	R <sub>1</sub>
H <sub>2</sub>	O	H	2-carboxifenilo
H <sub>2</sub>	O	H	2-aminobenzoilo
O	H <sub>2</sub>	H	2-aminobenzoilo
H <sub>2</sub>	O	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
H <sub>2</sub>	O	H	ciclohexilo

25.

30.



400917

- 10 -

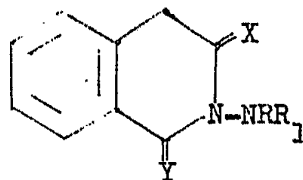


tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DIHIDRO-2-AMINOISOQUINOLINAS; caracterizándose por lo siguiente:

5.

1.- Procedimiento para preparar dihidro-2-aminoisoquinolinas, de fórmula general:

10.



I

15.

en la que X e Y son diferentes y representa hidrógeno u oxígeno; R y R<sub>1</sub> se eligen independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior, mono y dialquil(inferior)amino-alquilo(inferior), carboxialquilo inferior,

20.

carboalcoxialquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo, acilo derivado de una mitad de ácido carboxílico alifático, aromático, o heterocíclico, carbamilo, tiocarbamilo, arilcarbamilo, ariltiocarbamilo, guanilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo; o

25.

R y R<sub>1</sub>, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, representan un radical aralquilidenamino, alquilidenamino, carboxialquilidenamino, carbalcoxialquilidenamino, cicloalquilidenamino o forman un anillo heterocíclico de 5 - 7 átomos; y en cuya fórmula solo uno de R y R<sub>1</sub> puede

30.

ser hidrógeno, caracterizado porque comprende poner a calen-

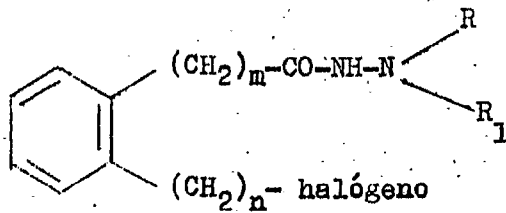
R<sub>3</sub>

400917

26



tar una solución de una hidrazida de fórmula:



en la que R y R<sub>1</sub> se definen como anteriormente y m y n pueden asumir las siguientes combinaciones de significados: a) m es igual a n e igual a 1, b) m es 0 y n es 2, en un disolvente orgánico inerte, en presencia de una base fuerte como aceptor de ácido.

10.

2.- Procedimiento para preparar dihidro-2-amino-isoquinolinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

26 MAYO 1972

Madrid,

GRUPPO LEPETIT S.p.A.-

J. GOMEZ ACERO Y MODES  
P. p. Elencados La Gracia Ferrocarril

Rz