


408635

408635  
PATENTE DE INVENCION

=====  
Ip. 484.

Int. Cl.:	C07D//A61K <sup>16</sup>	
-----------	--------------------------	---

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DIHIDRO-2-AMINOISOQUINOLINAS

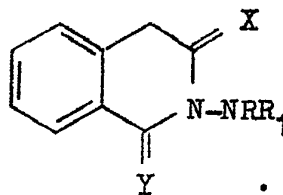
=====

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

=====

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos heterocíclicos, en particular para preparar dihidro-2-aminoisoquinolinas de fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables,

5.



I

408635

- 2 -



en la que X e Y son diferentes y representan hidrógeno u oxígeno; R representa hidrógeno, alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, bencenosulfonilo, alquenilo inferior, aril-alquenilo inferior, cicloalquenilo, alquinilo inferior; R<sub>1</sub> representa alquenilo inferior, aril-alquenilo inferior, cicloalquenilo, alquinilo inferior; R y R<sub>1</sub> tomadas conjuntamente con el átomo de nitrógeno adyacente pueden representar también un grupo aril-alqueniliden(inferior)amino.

Los términos y mitades "alquilo inferior", "alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" utilizados en esta Memoria y en las reivindicaciones, se refieren a cadenas rectas y ramificadas que como máximo contienen ocho átomos de carbono. El término y la mitad "arilo" quiere dar a entender, respectivamente, fenilo y fenilo mono o poli-sustituído con cloro, fluor, hidróxi, amino, nitro, ciano, carboxi, trifluorometilo, alcoxi inferior, alquilo inferior.

Los grupos cicloalquenilo contienen ordinariamente 5 ó 6 átomos de carbono, tales como los radicales ciclopentanilo y ciclohexenilo.

Los grupos aril-alqueniliden(inferior)amino se definen por los significados dados anteriormente para las mitades "arilo" y "alquenilo". Ejemplos típicos de estos grupos son los radicales cinamilidenamino y similares.

El procedimiento de esta invención para preparar los compuestos de fórmula general I es análogo al descrito en nues-

408635

- 3 -



tra solicitud Ip 455, en la cual se describe la obtención de derivados de isoquinolina análogos.

- Así, por ejemplo, un método adecuado para preparar los compuestos de fórmula I en la que R es hidrógeno y R<sub>1</sub> es alquenoilo o alquinilo inferior, cicloalquenoilo o aril-alquenoilo inferior, comprende la reacción de los correspondientes derivados de 2-bencenosulfonamido-isoquinolina con los halogenuros de alquenoilo o alquinilo inferior, cicloalquenoilo o aril-alquenoilo inferior, seguido por la hidrólisis ácida del grupo bencenosulfonamido.
5. 10.

- Los compuestos en los cuales tanto R como R<sub>1</sub> representan alquenoilo inferior, alquilo inferior, cicloalquenoilo o aril-alquenoilo inferior, pueden prepararse convenientemente por la reacción de los correspondientes derivados de 2-amino-isoquinolina con un gran exceso de un halogenuro de alquenoilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquenoilo o aril-alquenoilo inferior, predeterminado, en presencia de aceptores de haluros de hidrógeno. En ciertos casos, y en función de las condiciones de reacción y de la proporción entre los dos reactantes, se obtienen mezclas de derivados de aminoisoquinolina mono y disustituídos.
15. 20.
- Los dos productos pueden separarse mediante cristalización fraccionada o destilación o cromatografía. En general, mediante el empleo de proporciones sustancialmente equimoleculares de los dos reactantes, se obtienen, practicamente en forma pura, derivados mono-sustituídos, es decir, los compuestos de fórmula
- 25.

408635

- 4 -



I en la cual R es hidrógeno y R<sub>1</sub> es alqueno inferior, alqueno inferior, cicloalqueno o aril-alqueno inferior.

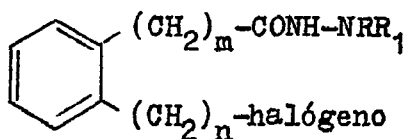
Estos procesos de alquilación pueden realizarse también sobre compuestos de fórmula I en la que R es hidrógeno y R<sub>1</sub> tiene uno de los significados indicados anteriormente.

5.

Este procedimiento es particularmente útil para la obtención de compuestos en los cuales R y R<sub>1</sub> representan sustituyentes diferentes tales como, por ejemplo, metilo y alilo o etilo y cinamilo.

10.

Es evidente que el otro método descrito en nuestra solicitud Ip. 455 es también útil para preparar los compuestos de esta invención. Por ejemplo, la ciclización intramolecular de hidrazinas de fórmula II:



II

15.

en la que R y R<sub>1</sub> se definen como anteriormente y m y n pueden ser uno o cuando m=0, n=2. El término halógeno se refiere a cloro o bromo.

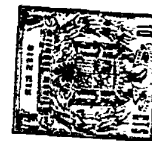
Los compuestos donde R y R<sub>1</sub> junto con el átomo de nitrógeno representan un grupo aril-alquenoiliden(inferior)amino

20.

se preparan por la condensación de derivados de 2-aminoisoquinolina y un aldehído predeterminado, tal como, por ejemplo, aldehído cinámico.

408635

- 5 -



- Los compuestos de esta invención exhiben un elevado grado de actividad anti-inflamatoria en combinación con una baja toxicidad. Miembros representativos de estos nuevos compuestos de dihidro-2-aminoisoquinolina, cuando se ensayan sobre
5. ratas, exhiben actividad en el ensayo del pellet de carragenina y granuloma. Los compuestos resultaron ser farmacologicamente activos per os, es decir, los compuestos indujeron una inhibición de por lo menos 20 % incluso a una dosis de 10-25 veces más pequeña que la dosis tóxica, aproximadamente, la cual, en
10. ratas, oscila entre 500 y más de 1.000 mg/kg per os. Por ejemplo, se encontraron las siguientes inhibiciones en tanto por ciento del edema inducido por carragenina y del pellet de granuloma en ensayos representativos con hidrocloreuro de 2-alil-amino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona.

15.

LD <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Dosis mg/kg p.o.	% Inhibición del granuloma	% Inhibición de edema de carragenina
> 500	20	28	27
	50	37	43
	100	46	64

En el ensayo del pellet de granuloma, los compuestos mantenían el mismo nivel de actividad en ratas adrenalectomizadas.

La actividad anti-inflamatoria fué también confirmada

408635

- 6 -



- mediante el ensayo de los compuestos en artritis inducida por adyuvantes en ratas, de acuerdo con el método de B.B. Newbould, Brit.J.Pharmacol. 21, 127, 1963. Otra característica de estos compuestos consiste en la potencia ulcerogénica muy baja. Los
5. valores ulcerogénicos ED<sub>50</sub> sobre el estómago y pequeño intestino de ratas (dosis en la cual el 50 % de las ratas tenían lesiones gástricas o intestinales) de compuestos representativos, fueron determinados de acuerdo con el método de D.A. Brodie et al., Science, 170, 183, 1970 y resultaron ser considerable-
10. mente superiores a los valores encontrados para los agentes anti-inflamatorios conocidos, tales como ácido acetilsalicílico o fenilbutazona.
- A pesar de que las vías preferidas de administración son la oral y la rectal, puede emplearse también la administración parenteral. Para la administración oral, los compuestos se
15. combinan en formas de dosificación farmacéuticas, tales como por ejemplo, tabletas, cápsulas, elixires, soluciones y similares. La unidad de dosificación puede contener los excipientes usuales tales como, por ejemplo, almidón, gomas, alcoholes, azúcares,
20. ácidos grasos, etc. Para la administración rectal los compuestos se administran en forma de supositorios, en mezcla con vehículos convencionales tales como, por ejemplo, manteca de cacao, cera, espermaceti o polioxietilenglicoles y sus derivados. La gama de dosificación es de 0,05 a 200 g por día, aproximada-
25. mente, con preferencia administrados en dosis divididas. Los

408635

- 7 -



siguientes ejemplos ilustran la invención sin por ello limitarla.

EJEMPLO 1

Hidrocioruro de 2-alilamino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona

5. Se mantienen a temperatura ambiente durante 4 horas aproximadamente, 25 g de 2-(N-alil-N-bencenosulfonil)amino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona en 100 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se vierte entonces en 200 g aproximadamente de hielo triturado y se neutraliza por la adición de 120 g de
10.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y 150 ml de hidróxido amónico concentrado. Después de la extracción con éter dietílico, la capa orgánica se evapora y el residuo líquido se destila bajo vacío a  $125^\circ\text{C}/0,6$  mm de Hg. Rendimiento, 11 g.

15. Mediante tratamiento de la solución en éter dietílico del producto con cloruro de hidrógeno seco, se obtiene el hidrocioruro de 2-alilamino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona. P.f.  $156-158^\circ\text{C}$ .

EJEMPLO 2

2-cinamilidenamino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona

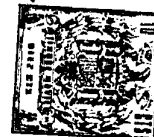
20. A 5 g de 3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona, disueltos en 10 ml de etanol seco, se añaden 4,1 g de aldehído cinámico en 5 ml de etanol seco. Después de 2 horas, el precipitado formado se recupera en un filtro y se tritura con etanol:éter dietílico, 1:1. P.f.  $134-136^\circ\text{C}$ . Rendimiento 7,4 gramos.

25. EJEMPLO 3

2-(N-alil-N-bencenosulfonil)amino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-

408635

- 8 -



-ona

5. Se disuelven 30 g de 2-bencenosulfonamido-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona a 60°C en 180 ml de hidróxido sódico al 5 %. A la solución caliente se añaden 9,6 ml de bromuro de alilo, seguido, después de 30 minutos, por 8,6 ml más de los mismos reactantes. Después de 1 hora, a 60°C, la solución se enfría y se extracta con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se evapora proporcionando un producto oleoso el cual se cristaliza varias veces en petróleo ligero. Rendimiento, 32 g (94 %). P.f. 100-101°C.

EJEMPLO 4

2- $\overline{N}$ -(3-metil-2-butenil)-N-bencenosulfonilamino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona

15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo anterior y empleando 1-bromo-3-metil-2-butenol en lugar de bromuro de alilo, se obtiene el producto del título en un rendimiento del 92 %. P.f. 99-110°C.

EJEMPLO 5

2- $\overline{N}$ -cinamil-N-bencenosulfonilamino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona

20. El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 3 empleando bromuro de cinamilo en lugar de bromuro de alilo. P.f. 100-102°C.

EJEMPLO 6

25. 2-cinamileamino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona

408635

- 9 -



- A 4 g de hidrocioruro de 2-amino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona en 40 ml de dioxano se añaden secuencialmente 5,7 g de trietilamina y 3,1 g de cloruro de cinamilo. Después de refluir durante 1½ hora, la mezcla de reacción se enfría y se filtran las sales de trietilamina. El filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en diclorometano y la solución se lava con agua y se evapora entonces en vacío. El residuo se cromatografía a través de una columna de gel de sílice eluyendo con benceno que contiene 5 % de acetato de etilo. Se desechan las primeras fracciones que contienen una pequeña cantidad de compuesto disustituido. La evaporación de las fracciones posteriores proporciona 2,2 g (39 %) del compuesto del título que funde a 72-74°C.

EJEMPLO 7

15. Hidrocioruro de 2-propargilamino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona

20. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, pero empleando bromuro de propargilo en lugar de cloruro de cinamilo, se obtiene el producto del título en bruto. El compuesto se purifica por destilación a 125-130°C/0,4 ml de Hg. Rendimiento 20 %.

El hidrocioruro que se forma por adición de cloruro de hidrógeno seco a una solución en éter dietílico de la base, funde a 162-166°C.

EJEMPLO 8

25. a) 2-(2-butenil)amino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona  
b) 2-bis(2-butenil)amino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona

408635

- 10 -



Operando esencialmente como se ha descrito en el ejemplo 6 y haciendo reaccionar 6 g de hidrocloreto de 2-amino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona con 6,1 g de 1-bromo-2-butano, se obtienen 6 g de un producto en bruto que se cromatografía a través de una columna de gel de sílice eluyendo con benceno:acetato de etilo 80:20. Las primeras fracciones, después de la evaporación, proporcionan 0,2 g de 2-bis(2-butenil)amino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona; p.e. 135-140°C/0,5 mm de Hg.

Las siguientes fracciones proporcionan 3 g de 2-(2-butenil)amino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona que hierve a 130-135°C/0,5 mm de Hg.

EJEMPLO 9

- a) 2-alilamino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona
- b) 2-dialilamino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona

15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8 pero empleando bromuro de alilo en lugar de 1-bromo-2-butano, se obtienen los siguientes compuestos:

- a) 2-alilamino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona, p.e. 125°C/0,6 mm de Hg.
- b) 2-dialilamino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona, p.e. 127-130°C/0,9 mm de Hg.

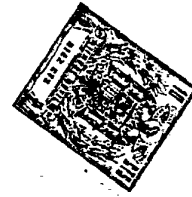
EJEMPLO 10

2-(2-metil-2-propenil)amino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona

25. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6 y haciendo reaccionar 12 g de hidrocloreto de 2-amino-3,4-dihidro-isoquino-

408635

- 11 -



lina-1(2H)-ona con 9,7 ml de 1-bromo-2-metil-2-propeno, se obtienen 3,5 g del producto del título que hierve a 128-134°C/0,6 mm de Hg.

Otros compuestos representativos que se preparan me-

5. diante los procedimientos aquí descritos, incluyen los siguientes:

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

2-alilamino-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona

2-cinamilamino-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona

10. 2-(2-ciclopentenil)amino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

2-(2-ciclohexenil)amino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

2-(2-propinil)amino-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona

2-dicinamilamino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

2-dialilamino-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona

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

2-(4-clorocinamil)amino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

2-(2-eptinil)amino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

2-(2-cloro-2-hexenil)amino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

2-(3-hexenil)amino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

20. 2-(1-etil-2-butenil)amino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

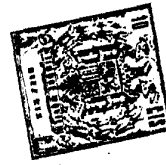
2-(1-butil-2-butenil)amino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

N O T A

=====

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacer-

25. se constar que las disposiciones anteriormente indicadas

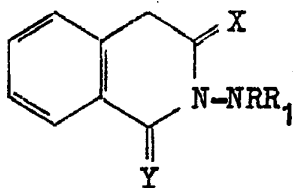


son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Italia, con el nº 25549 A/72 de 12 de Junio de 1.972;

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

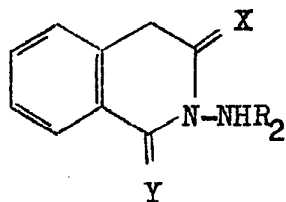
10. por lo siguiente;

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



I

15. en la que X e Y son diferentes y representan hidrógeno u oxígeno; R es hidrógeno, alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, bencenosulfonilo, alquenilo inferior, aril-alquenilo inferior, cicloalquenilo, alquinilo inferior, R<sub>1</sub> es alquenilo inferior, aril-alquenilo inferior, cicloalquenilo, alquinilo inferior o R y R<sub>1</sub> junto con el átomo de nitrógeno adyacente pueden representar también un grupo aril-alqueniliden(inferior)-amino; caracterizado porque comprende: a) calentar un compuesto de fórmula:



II

408635



- 13 -

- en la que  $R_2$  representa hidrógeno, alquilo inferior, alquil-sulfonilo inferior o bencenosulfonilo, con un compuesto de fórmula  $R_1$ -halo en donde  $R_1$  se define como anteriormente y halo representa bromo o cloro, en presencia de una base como
5. aceptor de haluro de hidrógeno; b) cuando  $R_2$  es alquilsulfonilo inferior o bencenosulfonilo y en el compuesto final de fórmula I se desea que R sea hidrógeno, se somete el compuesto obtenido según a) a hidrólisis ácida; y c) cuando en el compuesto final de fórmula I se desea que R y  $R_1$  junto con el átomo
10. de nitrógeno adyacente forman un grupo aril-alqueniliden-(inferior)amino, se condensa el compuesto de fórmula II en la que  $R_2$  es hidrógeno con un aldehído insaturado, alifático, inferior, aril-sustituído.

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

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

16 NOV. 1972

Madrid,

20.

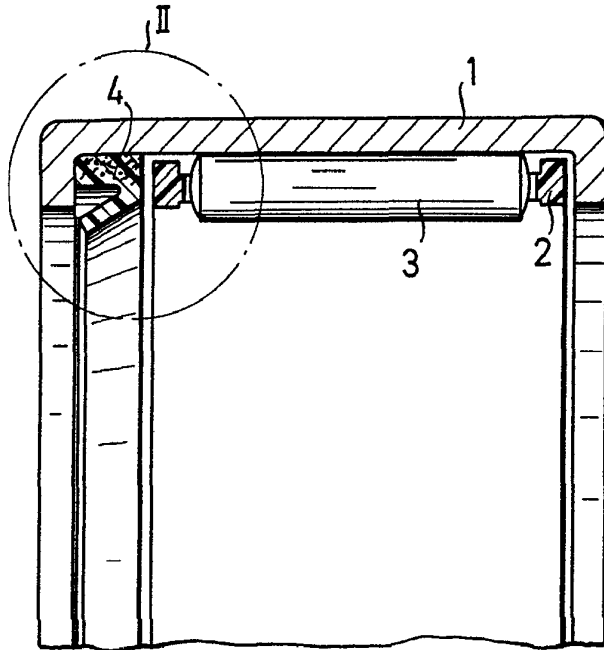
GRUPPO LEPETIT S.p.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER  
Ingenieros L. Gesta Ferrández

408636



Fig.1



ESCALA  
VARIABLE

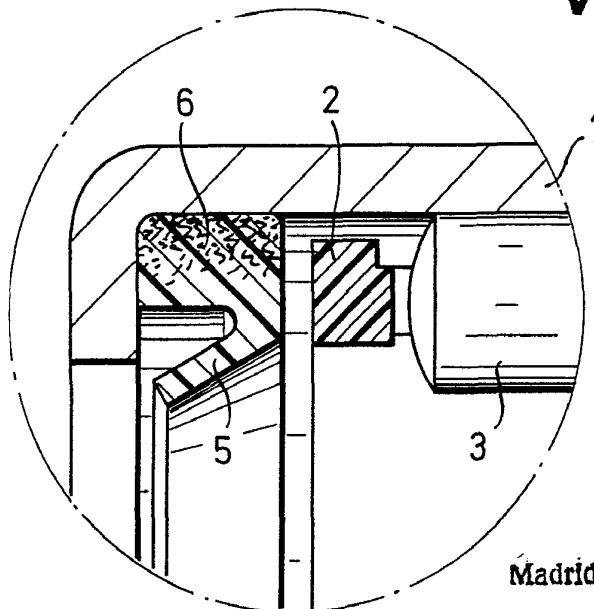


Fig.2

16 NOV. 1972

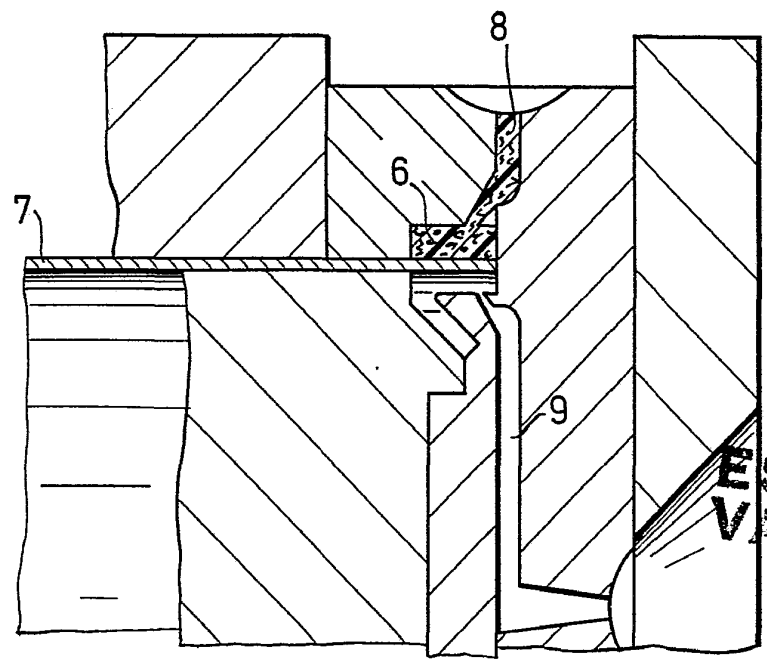
Madrid

J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
p. p. Firmado: L. Goeta Fernández

408636

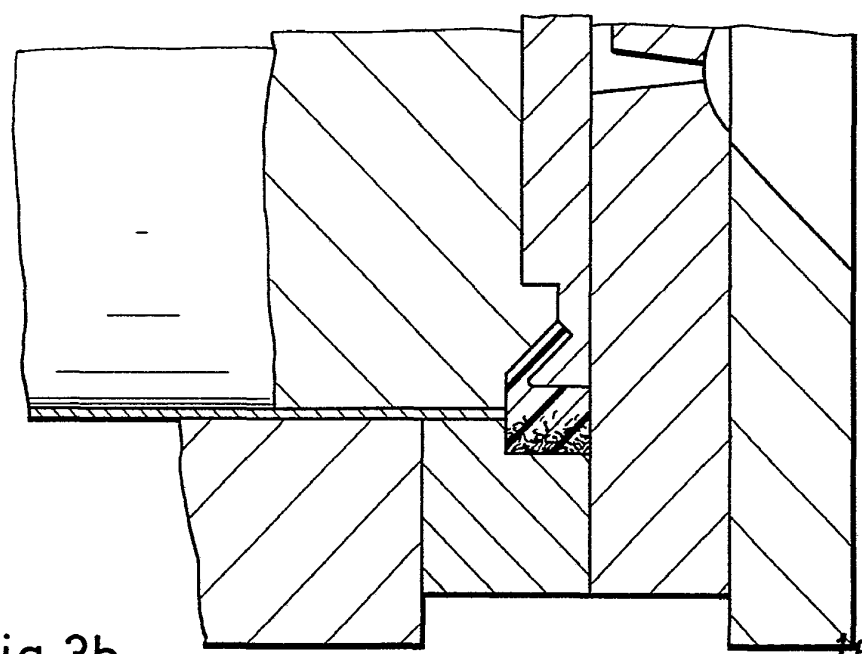


Fig.3a



ESCA  
VIRIA

Fig.3b



16 NOV. 1972

Madrid

J. GOMEZ ACEBO Y MOJET  
p. p. Firmado: L. Garcia Fernández