

417443

-5 Feb.



P.- 55.032

F.C. 8 - VII - 75

Case 5/544

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07D/A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D-7950 Biberach/Riss, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS  
DE ACIDO"

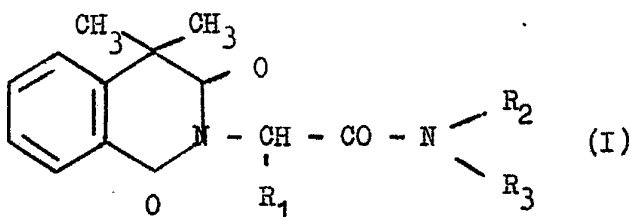
(Clase Internacional C07d)

417443



El invento concierne a nuevas amidas de ácido de la fórmula general I

5



en la que

10

$R_1$  hasta  $R_3$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o radicales alcohilo inferior con 1 a 3 átomos de carbono.

15

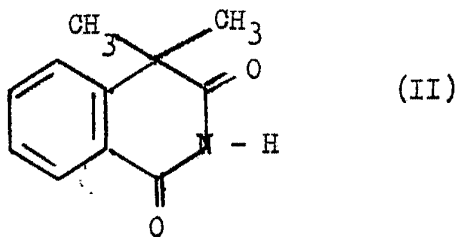
Los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto relajador de los músculos, sedante, antiarrítmico y anticonvulsivo.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción de la imida de la fórmula general

20

II



25



417443

FEB 5 1974



nuevos compuestos de la fórmula general I, además de tener una actividad mantenida durante largo tiempo poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente efectos relajadores de los músculos, sedantes, antiarrítmicos y anticonvulsivos.

En cuanto a su efecto biológico se investigaron los siguientes compuestos:

A = amida de ácido 2- $\Delta$ 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2) $\gamma$ -acético,

10 B = metilamida de ácido 2- $\Delta$ 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxoisoquinoleil-(2) $\gamma$ -acético,

C = amida de ácido 2- $\Delta$ 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2) $\gamma$ -propiónico

15 D = etilamida de ácido 2- $\Delta$ 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2) $\gamma$ -acético

E = propilamida de ácido 2- $\Delta$ 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2) $\gamma$ -acético

F = isopropilamida de ácido 2- $\Delta$ 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2) $\gamma$ -acético y

20 G = dimetilamida de ácido 2- $\Delta$ 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2) $\gamma$ -acético.

1) Efecto relajador de los músculos y sedante en ratones

Este fue investigado de acuerdo con el método de Yound y Lewis (Science 105, 368 (1947)) en ratones NMRI hembras de cría propia de la solicitante con un pe-

25



so corporal entre 20 y 26 g por medio de cilindros de tela metálica lentamente giratorios inclinados en alrededor de 30° con respecto a la vertical (longitud 43 cm; diámetro: 22 cm; anchura de mallas de la tela metálica 0,6 cm). Después de administración por vía peroral de la sustancia a ensayar en suspensión al 1% en tilosa a grupos de 10 ratones por dosis, se ensayó la capacidad de éstos para sostenerse en los cilindros lentamente giratorios (2 vueltas por minuto) en comparación con un grupo testigo. Se determinó gráficamente la dosis (DE<sub>50</sub>) con la cual habían caído después de los diferentes períodos de tiempo el 50% de los animales:

15

Sustancia	DE <sub>50</sub> mg/kg p.o.			
	30-60	120-150	210-240	270-300 minutos
A	40	34	52	32
B	48	71	100	-
D	70	110	-	-
E	95	140	-	-
F	75	110	-	-
G	34	67	71	100

25

2.- Efecto anticonvulsivo en ratones.

417443



El efecto anticonvulsivo fue investigo como efecto protector contra la convulsión máxima por electrochoque en ratones NMRI machos de cría propia de la solicitante con un peso corporal entre 20 y 26 g ayudándose del método de Swinyard, Brown y Goodman (J. Pharmacol. exp. Therap. 106, 319 (1952)). En este caso los animales fueron sometidos a una corriente alterna de 50 Hz y 50 mA con una duración de excitación de 0,2 segundos, evaluándose como positiva la aparición de una convulsión de extensión tónica. Después de administración por vía peroral de las sustancias a ensayar en suspensión al 1% en tilosa se determinó gráficamente la dosis ( $DE_{50}$ ) con la cual después de diferentes períodos de tiempo los animales estaban protegidos contra la componente extensora tónica de las extremidades traseras durante la convulsión.

Sustancia	$DE_{50}$ mg/kg p.o.		
	30	150	300 minutos
A	21	21	23
B	22	25	28
C	36	32	39
D	31	69	-
F	26	42	-
G	25	52	-

30.1.74



### 3.- Efecto antiarrítmico en cobayas

El efecto antiarrítmico fue determinado como antagonismo frente a arritmias causadas por digitalina.

5 En la vena cava superior de 11 cobayas narcotizados (1,5 g/kg i.p. con uretano) que tienen un peso de 335-385 g se ligó un cateter para la infusión de digoxina y para la inyección de la sustancia A. La digoxina fue infundida por vía intravenosa en  
10 cantidad de 20  $\gamma$ /minuto hasta que aparecieron arritmias ventriculares. Una vez terminada la infusión se administraron por vía intravenosa en el espacio de 1 a 2 minutos a 5 animales 40 mg/kg de sustancia A (al 2% en 40% de polidíol).

15

#### Resultados:

Las arritmias causadas por glicósido duraban en el grupo testigo (6 animales), una vez terminada la infusión de digoxina, todavía 13 a 20 minutos  
20 más, mientras que en el grupo tratado con sustancia (5 animales) estas arritmias eran eliminadas inmediatamente después de la inyección de la sustancia A.

Los compuestos de la presente solicitud tienen además de ello una pequeña toxicidad aguda; así,  
25 por ejemplo, la DL<sub>50</sub> para el compuesto A en el ratón

417443



es de 1:136 mg/kg p.o. (período de observación: 14 días).

5 Para la administración farmacéutica los compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados en los preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es en este caso de 50 a 300 mg, pero preferiblemente es de 50 a 200 mg.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.

10

Ejemplo 1

Amida de ácido 2- $\bar{I}$ ,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2) 7-acético

15 15 g de 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-isoquinoleín-diona-(1,3), 10 g de ter,-butilato de potasio y 8 g de cloroacetamida son agitados a 80°C durante 6 horas en 50 ml de dimetilformamida. A continuación el disolvente es eliminado y el residuo es tratado con agua. El producto bruto precipitado es filtrado con  
20 succión y recristalizado en metanol y a continuación en tolueno.

Punto de fusión: 182-184°C., rendimiento: 16,5 g (81% de la teoría).

25

Ejemplo 2

30.1.74



Amida de ácido 2- $\overline{I}$ ,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-  
-dioxo-isoquinoleil-(2) $\overline{I}$ -acético

18,8 g de 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-  
-isoquinolein-diona-(1,3) son incorporados en una  
5 solución de 2,6 g de sodio en 100 ml de isopropanol,  
y a esto se agrega gota a gota lentamente a reflujo  
y con agitación una solución de 10 g de cloroacetami-  
da en 50 ml de isopropanol. Luego se continúa calen-  
tando a reflujo durante 2 horas más, después se eli-  
10 mina el disolvente, y se lava con agua varias veces  
el residuo.

Punto de fusión: 182-184°C (en isopropanol),  
rendimiento: 19,1 g (77,5% de la teoría).

15 Análogamente a los ejemplos 1 y 2 se prepara-  
ron los siguientes compuestos:

Metilamida de ácido 2- $\overline{I}$ ,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-  
-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2) $\overline{I}$ -acético.

Punto de fusión: 182-184°C.

20 Propionamida de ácido 2- $\overline{I}$ ,2,3,4-tetrahidro-4,4-dime-  
til-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2) $\overline{I}$ -acético.

Punto de fusión: 184-186°C.

25 Etilamida de ácido 2- $\overline{I}$ ,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-  
-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2) $\overline{I}$ -acético.

417443



Punto de fusión: 143-145°C.

Propilamida de ácido 2-[1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2)]-acético.

5 Punto de fusión: 116-118°C.

Isopropilamida de ácido 2-[1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2)]-acético.

Punto de fusión: 125-128°C.

10

Dimetilamida de ácido 2-[1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2)]-acético.

Punto de fusión: 183-185°C.

15

La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 1 de Agosto de 1.972, bajo el Número P 22 37 770.4, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

e REIVINDICACIONES e

25

Los puntos de invención propia y nueva, que

30.1.74

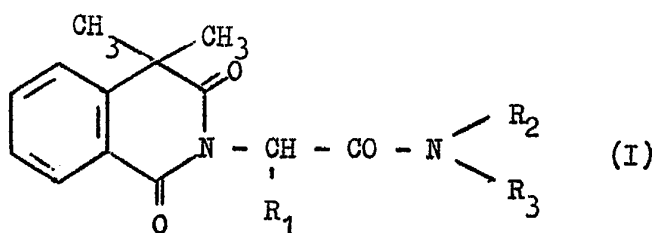


se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido de la fórmula general I,

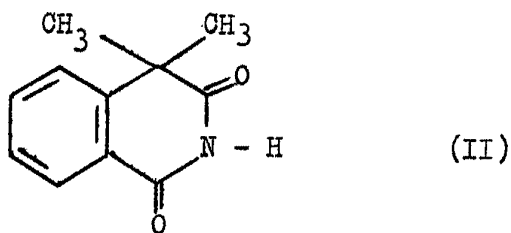
10



15

en la que  $R_1$  hasta  $R_3$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno o radicales alcohilo inferior con 1 a 3 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar una imida de la fórmula general II,

20



25

30.1.74



417443 -5 FEB. 1974



antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, -5 FEB. 1974

P.A.

Obispo Elizaburu  
Per Fed. *Arbe*

30.1.74/RTA.-