



P.- 56.383

A357(ii)
Spain C2
Div. II

422327

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad británica

establecida en 183-193, Euston Road, Londres, Inglaterra

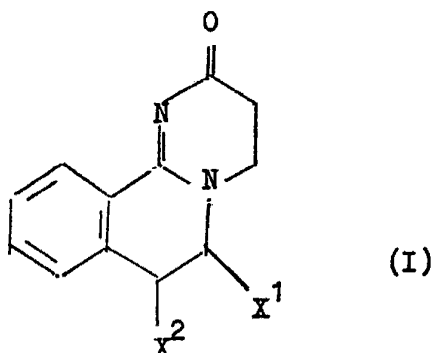
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRIMIDINOS 2,1-a/ISOQUINOLEINAS"

(Clase Internacional C07d)



Esta invención se refiere a pirimido[2,1-a]isoquinoleínas, a su síntesis, y a composiciones farmacéuticas que las contienen.

Los compuestos de esta invención tienen la estructura química mostrada en la fórmula (I)



en la que X^1 y X^2 son, cada uno, un átomo de hidrógeno, o conjuntamente forman un enlace adicional.

15 Se ha comprobado que estos compuestos y sus sales por adición de ácidos (denominados en adelante "compuestos de la invención") tienen actividad antiinflamatoria en los mamíferos. En particular, los compuestos de la invención, por administración oral, reducen la inflamación asociada al desarrollo de lesiones primarias y secundarias en las ratas con artritis inducida con sustancias auxiliares. Los compuestos de la invención son especialmente activos para reducir la inflamación asociada a las lesiones secundarias.

25 Los compuestos que tienen estas propiedades



se usan en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y artríticas.

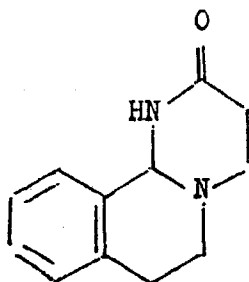
La actividad antiinflamatoria de los compuestos de la invención reside en la base, y el ácido de las sales por adición de ácidos es de menos importancia, aunque ha de elegirse de modo que la sal por adición de ácido sea farmacológica y farmacéuticamente aceptable. El ácido puede ser un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico fuerte, por ejemplo un ácido carboxílico.

Los compuestos de la invención pueden prepararse por cualquier método conocido para la preparación de compuestos de estructura química análoga.

Los compuestos de la invención pueden prepararse también por oxidación de formas reducidas de los compuestos. Así, puede prepararse 3,4-dihidro-2-oxo-2H-pirimido[2,1-a]isoquinoleína por oxidación, a una temperatura elevada, con un catalizador de paladio, convenientemente negro de paladio, de un compuesto de la fórmula VI; y 3,4,6,7-tetrahidro-2-oxo-2H-pirimido[2,1-a]isoquinoleína por oxidación a temperatura ambiente, con yodo, del compuesto de la fórmula VI.

25

14.1.74



(VI)

5

Los compuestos de la invención pueden aislarse a partir de la mezcla de reacción formando un procedimiento de preparación descrito anteriormente, bien en forma de la base o de sal por adición de ácido de la misma. El producto puede convertirse después, si se desea, en la otra forma; así pues, la base puede convertirse en una sal por adición de ácido de la misma, o viceversa; o convertirse una sal por adición de ácido convertirse en la sal de otro ácido por doble descomposición. Estas reacciones pueden efectuarse por procedimientos químicos tipo, por ejemplo en disolución o en una columna de cambio de iones.

Para el tratamiento de un animal, por ejemplo un ser humano, los compuestos de la invención pueden presentarse con un vehículo aceptable para los mismos, en forma de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas pueden contener desde 0,1 a 99,9% peso/peso del compuesto de la invención. El vehículo ha de ser, naturalmente, "aceptable", en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composi-



ción. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, y se formula preferiblemente con un compuesto de la invención como composición en forma de una unidad de dosificación discreta, por ejemplo una tableta.

5 También puede haber presentes, en las composiciones de la presente invención, otras sustancias farmacológicamente activas. Los compuestos de la invención pueden incorporarse en las composiciones, bien en forma de una base o bien en forma de una sal por adición de ácido de la misma, pero preferiblemente en 10 esta última forma, y las composiciones pueden formularse por cualquiera de las conocidas técnicas de farmacia, que consisten básicamente en la mezcla de los componentes de la composición.

15 Para la administración por vía oral, los polvos finos o gránulos de los compuestos de la invención pueden contener diluyentes y agentes dispersantes y tensioactivos, y pueden estar presentes en forma de bebida, en agua o en un jarabe; en cápsulas 20 o sellos en estado seco; en una suspensión acuosa o no acuosa, cuando puede incluirse también un agente de suspensión; en tabletas, hechas preferiblemente de gránulos del ingrediente activo con un diluyente, por compresión con aglutinantes y lubricantes; o en 25 suspensión en agua o en un jarabe o en aceite o en una



emulsión de agua/aceite, caso en que también pueden incluirse agentes de sabor, protectores, de suspensión, espesantes y emulsionantes. Los gránulos o las tabletas pueden ser recubiertos, y las tabletas pueden ser muescadas. Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía rectal, en forma de un supositorio.

Para la administración por vía parenteral, por ejemplo inyección intramuscular, los compuestos de la invención pueden presentarse en dosis unitarias o en recipientes de dosis múltiple, en disoluciones acuosas o no acuosas para inyección que pueden contener antioxidantes, tamponadores, bacteriostáticos y solutos que hacen a los compuestos isotónicos con la sangre; o en suspensiones acuosas o no acuosas en las que también pueden incluirse agentes de suspensión y agentes espesantes; pueden hacerse disoluciones y suspensiones para inyecciones improvisadas a partir de polvos, gránulos o tabletas estériles, que pueden contener agentes diluyentes, dispersantes y tensioactivos, aglutinantes y lubricantes.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en una dosis de desde 1 a 30 mg. por kilogramo de peso corporal, siendo un régimen de dosificación adecuado en el hombre el de 100 mg. a 2 g. por



del campo de la misma. Todas las temperaturas son en grados centígrados.

Ejemplo 1

5 2-oxo-1,3,4,6,7-11b-hexahidro-2H-pirimido-
2,1-a Iisoquinoleína, preparada por el método de
Beke y Töke (Chem. Ber., 1962, 95, 2122-2131) se ca-
lentó con negro de paladio durante 4 horas a 180°. La cristalización fraccionada a partir de metanol
10 dió 3,4-dihidro-2-oxo-2H-pirimido/2,1-a Iisoqui-
noleína, de p. de f. 207-209°.

Ejemplo 2

15 Se disolvió 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2-oxo-
-2H-pirimido/2,1-a Iisoquinoleína (500 mg., 0,0025
moles) en cloroformo (2 ml.) y se añadió una diso-
lución de yodo (1 g.) en cloroformo (50 ml.). Los
cristales pardos que se separaron se extrajeron por
filtración y se trataron con cloroformo y disolución
20 2N de hidróxido de sodio. Por evaporación, el extrac-
to en cloroformo dió 2-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-
pirimido/2,1-a Iisoquinoleína cruda, que por re-
cristalización a partir de acetona fundía a 168-
172°.

25

Ejemplo 3

14.1.74



Se preparó, como se indica a continuación,
una formulación de tableta para uso farmacéutico:

5 Una mezcla de clorhidrato de 3,4-dihidro-2-oxo-
-2H-pirimido[2,1-a]isoquinoleína (100 mg. de
la base), almidón B.P. (Farmacopea Británica)
(25 mg) y lactosa B.P. (200 mg) se granuló con
una disolución al 10% de almidón hidrolizado
(10 mg. de almidón en total) en agua purificada
10 B.P. Después de secar los gránulos a 50°C, se
añadieron almidón B.P. (25 mg.) y estearato de
magnesio, B.P. (5 mg). La mezcla final se trans-
formó en tabletas por compresión.

Ejemplo 4

15 Se preparó como sigue una formulación de ta-
bleta para uso farmacéutico:

Una mezcla de clorhidrato de 2-oxo-3,4,6,7-te-
trahidro-2H-pirimido[2,1-a]isoquinoleína (100
mg. de la base), almidón B.P. (25 mg) y lactosa
20 B.P. (200 mg) fue granulada con una disolución
al 10% de almidón hidrolizado (10 mg. de almidón
en total) en agua purificada B.P. Después de se-
car los gránulos a 50°C, se añadieron almidón
B.P. (25 mg.) y estearato de magnesio B.P. (5
25 mg). La mezcla final se transformó en tabletas
por compresión.

14.1.74



La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, con fecha 27 de Agosto de 1.970, bajo el Número 41402/70 y 30 de Noviembre de 1.970, bajo el Número 56781/70, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

Los puntos de invención propia y nueva, que 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:

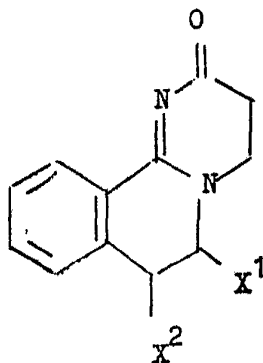
20

1ª.- Un procedimiento para la preparación de pirimido[2,1-a]isoquinoleínas de la fórmula general

25

14.1.74

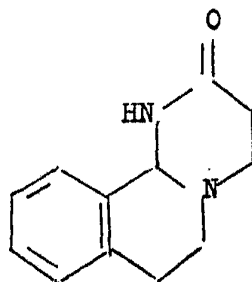
- 10 -



5

en la que X^1 y X^2 son individualmente un átomo de hidrógeno o forman conjuntamente un enlace adicional, o una sal de adición de ácido de las mismas, caracterizado porque se oxida un compuesto de fórmula

10



15

y se hace reaccionar la pirimido[2,1-a]isoquinoleína obtenida, si se desea, con un ácido o una sal de este ácido para formar la correspondiente sal de adición de ácido de la misma o, cuando la pirimido [2,1-a]isoquinoleína se obtiene en forma de una sal de adición de ácido de la misma, se hace reaccionar dicha sal de adición de ácido, si se desea, con otro

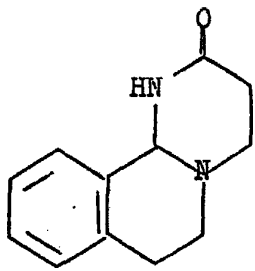
20

25

13 FEB 1955

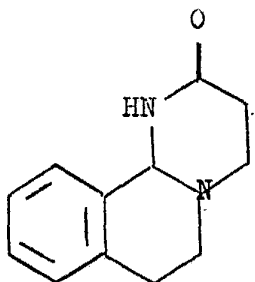
ácido o sal del mismo para formar la otra sal de adición de ácido correspondiente de la misma.

2^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que la oxidación del compuesto de fórmula



se lleva a cabo por calentamiento a una temperatura elevada con un catalizador de paladio.

3^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que la oxidación del compuesto de fórmula



se lleva a cabo por reacción con yodo a temperatura ambiente.

4^a.- Un procedimiento para la preparación

13 FEB



de pirimido[2,1-a]isoquinoleínas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

13 FEB. 1976

P.A.

Fernando de Elizaburu

Por Poder.

10.2.76/RPA.-