



422930

P.- 56.635  
Case 5/544 II  
Verfahren c)  
Div. I

422930

FC 19-1-76

Int. Cl. C07D // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

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

por:

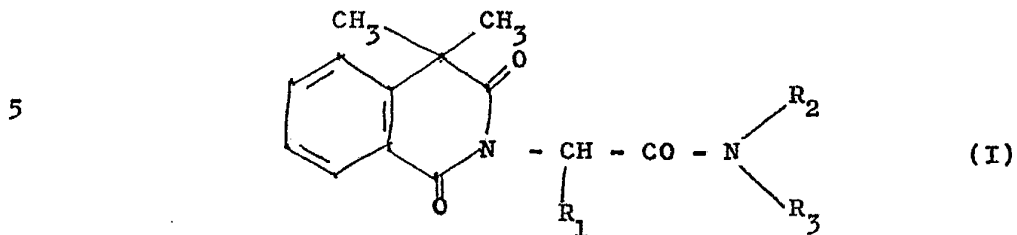
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS  
AMIDAS DE ACIDO"

(Clase Internacional C07d)

422930



El invento concierne a nuevas amidas de áci  
do de la fórmula I



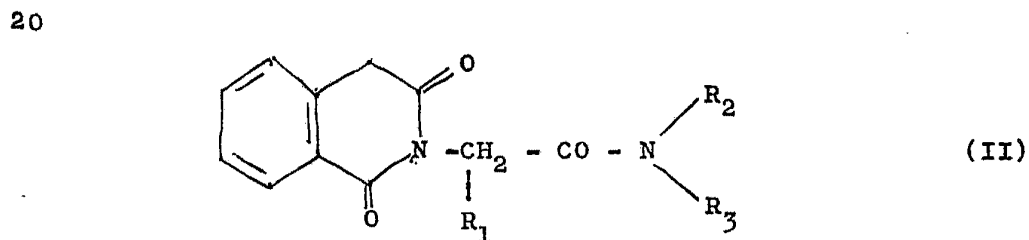
en la que

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

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

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

Metilación de un compuesto de la fórmula gene-  
ral II,



25 en la que

422930



R<sub>1</sub> hasta R<sub>3</sub> son como se han definido inicialmente.

La reacción se lleva a cabo con un agente de metilación tal como yoduro de metilo, preferiblemente en un disolvente, por ejemplo metanol o dimetilformamida, y convenientemente en presencia de una base, por ejemplo metilato de sodio, hidróxido de sodio o carbonato de sodio, a temperaturas entre -30° y 200°C. No obstante, la reacción se puede llevar a cabo también sin disolvente.

Los compuestos de la fórmula general II utilizados en calidad de sustancias de partida, son conocidos en su mayor parte de la bibliografía o pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos conocidos de la bibliografía (véanse los ejemplos).

Tal como ya se ha citado al comienzo, los 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 2-1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2)7-acético,

B = metilamida de ácido 2-1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dime-

422930



til-1,3-dioxoisoquinoleil-(2)\_7-acético,

C = amida de ácido 2-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2)\_7-propiónico

5 D = etilamida de ácido 2-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2)\_7-acético

E = peopilamida de ácido 2-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2)\_7-acético

F = isopropilamida de ácido 2-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2)\_7-acético y

10 G = dimetilamida de ácido 2-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2)\_7-acético.

1) Efecto relajador de los músculos y sedante en ratones

Este fué investigado de acuerdo con el método de Yound y Lewis (Science 105, 368 (1947)) en ratones

15 NMRI hembras de cría propia de la solicitante con un peso 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  
20 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  
25 grupo testigo. Se determinó gráficamente la dosis (DE<sub>50</sub>)

422930



con la cual habían caído después de los diferentes períodos de tiempo el 50% de los animales:

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

#### 2.- Efecto anticonvulsivo en ratones.

En efecto anticonvulsivo fue investigado 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

422930



5 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
10	A	21	21	23
	B	22	25	28
	C	36	32	39
	D	31	69	-
	F	26	42	-
15	G	25	52	-

### 3.- Efecto antiarrítmico en cobayas

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

20 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 fué infundida por vía intravenosa en cantidad de  
25  $20 \gamma$ /minuto hasta que aparecieron arritmias ventriculares. Una vez terminada la infusión se administraron por

422930



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).

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 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, por ejemplo, la  $DL_{50}$  para el compuesto A en el ratón es de 1.136 mg/kg p.o. (período de observación: 14 días).

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.

EJEMPLO I

a) Acido 2- $\beta$ ,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-isoquinoleil-  
(2) 7-acético

18,0 g de ácido homoftálico y 8,0 g de glicina son fundidos conjuntamente a 180°C, son calentados a 180-

422930



190°C con agitación durante 5 horas, y el agua de reacción es separada por destilación a través de un puente. Después de recrystalizar en etanol se obtienen cristales amarillentos de punto de fusión 253-255°C.

- 5 b) Amida de ácido 2- $\bar{1}$ ,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2) 7-acetamida.

22 g del ácido precedentemente descrito son calentados a reflujo durante una hora con 100 ml de anhídrido acético, a continuación la solución resultante es enfriada con hielo, el precipitado separado es filtrado con succión, y sin purificación adicional es incorporado en 100 ml de amoníaco concentrado. Luego se agita durante  $\frac{1}{2}$  hora más, se acidifica con ácido clorhídrico semiconcentrado bajo enfriamiento, el producto de reacción precipitado se lava varias veces con agua y se recrystaliza en dimetilformamida.

Punto de fusión: > 275°C (con descomposición).

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

20 2,2 g de amida de ácido 2- $\bar{1}$ ,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2) 7-acético y 3 g de yoduro de metilo son calentados a reflujo durante 3 horas en una solución de 460 mg de sodio en 20 ml de metanol. A continuación se elimina el disolvente, se mezcla con agua, se filtra con succión el producto bruto precipitado y se re

422930



cristaliza en metanol.

Punto de fusión: 182-184°C

Análogamente al ejemplo I se prepararon los siguientes compuestos:

5

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

Punto de fusión: 182-184°C.

10

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

Punto de fusión: 184-186°C.

15

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

Punto de fusión: 143-145°C.

20

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

Punto de fusión: 116-118°C

25

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

Punto de fusión: 125-128°C

422930



Dimetilamida de ácido 2-(1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetil-  
-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2)\_7-acético.

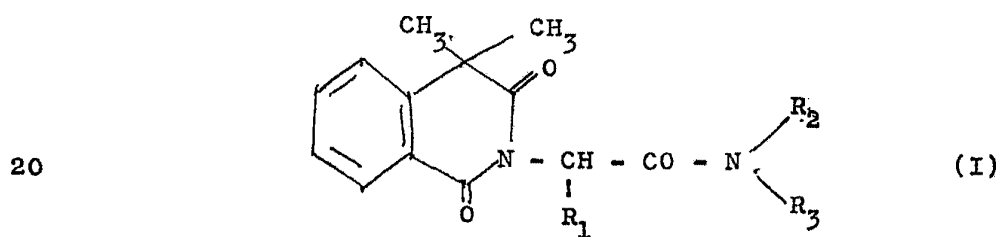
Punto de fusión: 183-185°C.

5 La presente solicitud que corresponde a la  
presentada en República Federal Alemana, con fecha 1 de  
Agosto de 1972, bajo el Número P 22 37 770.4, se acoge  
a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto  
sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

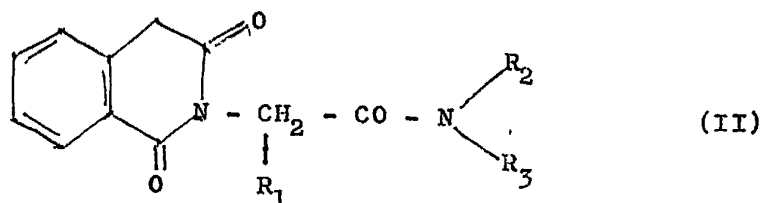
15 1a.- Procedimiento para la preparación de  
nuevas amidas de ácido de la fórmula general I,



25 en la que R<sub>1</sub> hasta R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferen-  
tes, significan hidrógeno o radicales alcohilo inferior  
con 1 a 3 átomos de carbono, caracterizado porque se so-  
mete a metilación un compuesto de la fórmula general II,

30-1-74

422930



5

en la que  $R_1$  hasta  $R_3$  son como se han definido inicialmente.

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

3a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1a y 2a, caracterizado porque la metilación se lleva a cabo con yoduro de metilo y en presencia de una base tal como metilato de sodio, hidróxido de sodio o carbonato de sodio.

4a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1a, 2a, y 3a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre  $-30^{\circ}\text{C}$  y  $200^{\circ}\text{C}$ .

5a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DE ACIDO.

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

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

- 5 FEB. 1974

Madrid,

P. A. Oscar de Elzaburu  
Por *[Signature]*

*[Handwritten mark]*