

422931



F.c. 19-1-76

CO7D // A 64K

P.- 56.636

Case 5/544 III
Verfahren d)
Div. III

MEMORIA DESCRIPTIVA

422931

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad alemana

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

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

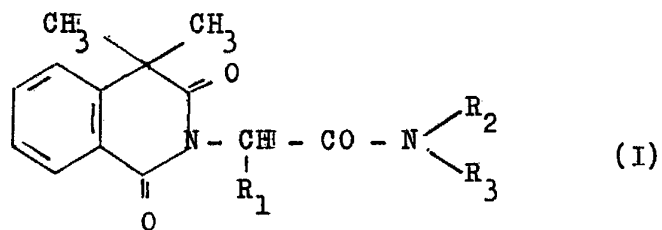
(Clase Internacional CO7d)

422931



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

5



10

en la que:

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.

20

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

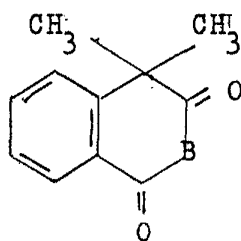
Reacción de un compuesto de la fórmula general II,

25

422931



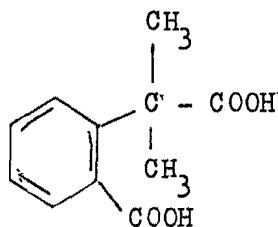
5



(II)

en la que B representa un átomo de oxígeno o un grupo
 10 imino, o de un ácido dicarboxílico de la fórmula general
 IIa,

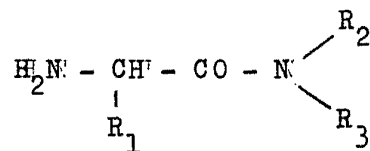
15



(IIa)

20 con un compuesto de la fórmula general III,

25



(III)

422931



en la que

R₁ hasta R₃ son como se han definido inicialmente, o con sus sales por adición de ácido.

5 La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como glicol o en masa fundida, preferiblemente a temperaturas entre 50° y 250°C y eventualmente en presencia de una base tal como ter.-butilato de potasio, especialmente cuando se emplea un compuesto de la fórmula general III en forma de sal por adición de ácido.

10 Los compuestos de las fórmulas generales II hasta III 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).

15 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
20 anticonvulsivos.

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

25 A = amida de ácido 2- $\sqrt{1,2,3,4}$ -tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2) $\sqrt{}$ -acético,

422931



- B = metilamida de ácido 2-[1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxoisoquinoleil-(2)]-acético,
- C = amida de ácido 2-[1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2)]-propiónico
- 5 D = etilamida de ácido 2-[1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2)]-acético
- E = propilamida de ácido 2-[1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2)]-acético
- 10 F = isopropilamida de ácido 2-[1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2)]-acético y
- G = dimetilamida de ácido 2-[1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2)]-acético.

1) Efecto relajador de los músculos y sedante en ratones

15 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 peso corporal entre 20 y 26 g por medio de cilindros de tela metálica lentamente giratorios inclinados en alrededor de

20 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

25 éstos para sostenerse en los cilindros lentamente gira

422931



torios (2 vueltas por minuto) en comparación con un grupo testigo. Se determinó gráficamente la dosis (DE_{50}) con la cual habían caído después de los diferentes períodos de tiempo el 50% de los animales:

5

Sustancia	DE_{50} 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

10

15

2.- Efecto anticonvulsivo en ratones.

20

En efecto anticonvulsivo fue investigado como efecto protector contra la convulsión máxima por electrochoque en ratones NMRL 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 anima-

25

422931



les 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
 5 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 exten-
 sora tónica de las extremidades traseras durante la con-
 10 vulsión.

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	-

25

422931



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 cantidad de 20 μ /minuto hasta que aparecieron arritmias ventriculares.
10 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).

Resultados:

15 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
20 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).

25 Para la administración farmacéutica los compuestos:

422931



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.

5 Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.

Ejemplo 1

10

a) Acido (2-carboxi-fenil)-dimetil-acético

10 g de 3,4-dihidro-4,4-dimetil-isocroman-diona-(1,3) son calentados sobre baño de vapor durante una hora con lejía de potasa al 10%, la solución resultante es extraída con éter y la fase acuosa es acidificada con ácido clorhídrico concentrado (pH 1) bajo enfriamiento con hielo. A continuación se extrae varias veces con éter, la fase en éter es secada sobre cloruro de calcio y el disolvente es eliminado en vacío. El residuo consiste en cristales incoloros, que son solubles en solución acuosa de bicarbonato de sodio.

15

20

Punto de fusión: 115-118°C.

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

422931



2 g de ácido (2-(carboxifenil)-dimetil-acético,
1,1 g de clorhidrato de glicinamida y 1,2 g de ter.-buti-
lato de potasio son calentados a 180°C durante 3 horas
en glicol. Tras eliminar el disolvente en alto vacío se
5 mezcla con agua y el producto bruto precipitado se re-
cristaliza dos veces en isopropanol.

Punto de fusión: 182-184°C.

10 Ejemplo 2

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

15 1,9 g de 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-isocroman-
-diona-(1,3), 1,65 g de clorhidrato de glicínamida y
1,68 g de ter.-butilato de potasio son mezclados con
30 ml de etilén-glicol y calentados durante 12 minutos
a 150°C. Se vierte sobre agua helada, el precipitado
20 separado se filtra con succión y se recristaliza en
isopropanol.

Punto de fusión: 182-184°C.

25

422931



Ejemplo 3

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

5

0,04 g de 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-isocroman-
-diona-(1,3) son mezclados con 0,03 g de clorhidrato de
glicínamida y 0,03 g de ter.-butilato de potasio y se
calienta hasta que ha fundido la totalidad. Después
10 del enfriamiento se vierte sobre agua y se extrae con
acetato de etilo. La fase en acetato de etilo es concen-
trada por evaporación y el residuo es recristalizado en
isopropanol.

Punto de fusión: 182-184°C.

15

Ejemplo 4

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

0,04 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4,4-trimetil-isoqui-
noleín-diona-(1,3) son fundidos conjuntamente con 0,04 g
de clorhidrato de glicínamida y 0,04 g de ter.-butilato
25 de potasio. Tras 2 minutos se mezcla con agua y se ex-



422931

trae con acetato de etilo. El residuo de concentración por evaporación es recristalizado en isopropanol.

Punto de fusión: 182-184°C.

5 Análogamente a los ejemplos 1 a 4 se prepararon los siguientes compuestos:

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

10 Punto de fusión: 182-184°C

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

Punto de fusión: 184-186°C

15

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

Punto de fusión: 143-145°C

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

Punto de fusión: 116-118°C

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

422931



Punto de fusión: 125-128°C

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

5 Punto de fusión: 183-185°C.

La presente solicitud que corresponde a la presen-
tada en República Federal Alemana, con fecha 1 de Agus-
to de 1.972, bajo el Número P 22 37 770.4, se acoge a
10 los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto so-
bre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

20

Los puntos de invención propia y nueva, que se pre-
25 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-

28-1-74

- 13 -

42293^f

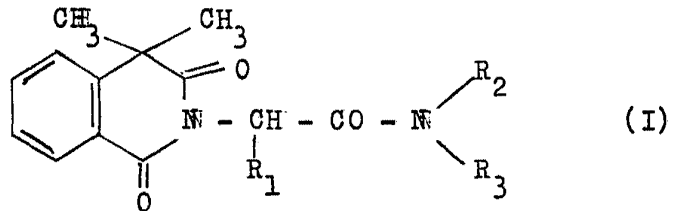


te de Invención en España por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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

5

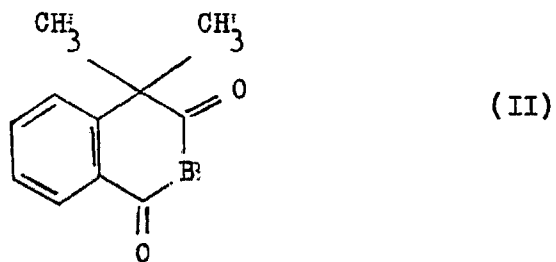
10



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 un compuesto de la fórmula general II,

20



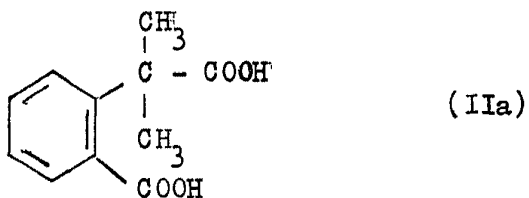
25

422931



en la que B^o representa un átomo de oxígeno o un grupo imino, o un ácido dicarboxílico de la fórmula general IIa,

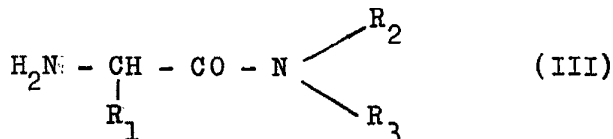
5



10

con un compuesto de la fórmula III,

15



20 en la que R₁ hasta R₃ son como se han definido inicialmente, o sus sales por adición de ácido.

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

25 3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en

(Handwritten mark)

422931



presencia de una base tal como ter.-butilato de potasio.

5 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 50 y 250°C.

5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido.

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

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

Madrid, - 5 FEB. 1974
P.A. *Occas de*

15

20

28-1-74

- 16 -

MPB.-