

433959

20 ENE. 1975

P.- 59.366

Case 5/610 II
(Verfahren c)
Div. II

Incl. Cl. CO7 D 217/12//A611B/47

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

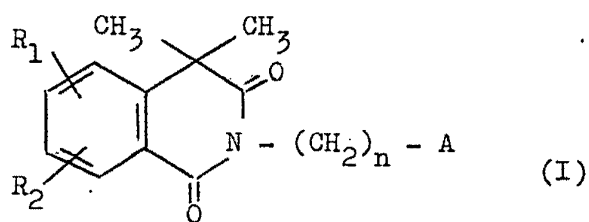
con domicilio en D-7950 Biberach/Riss, República
Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS DE ISOQUINGLEINA"

(Clase Internacional CO7d)

Objeto del invento son nuevos derivados de iso-quinoleína de la fórmula general I,

5



10

en la que

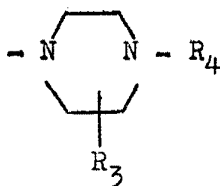
R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo metoxi o metilmercapto;

R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi,

n significa los números 2 ó 3; y

15.

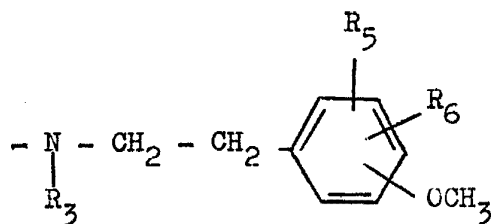
A significa un radical de la fórmula



20

o de la fórmula

25



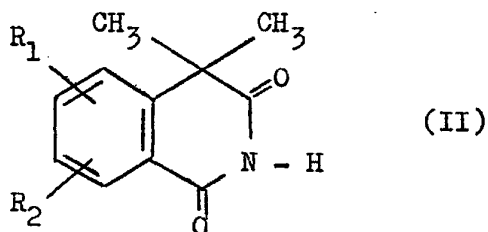
5 en donde R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R_4 significa un radical piridilo eventualmente sustituido con un grupo metilo, un radical fenilo no sustituido o sustituido con un átomo de cloro, con un grupo trifluorometilo, con uno o dos grupos metilo, etilo o me
 10 toxi; R_5 y R_6 , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi, y sus sa
 les por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

15 El invento concierne además a medicamentos, que contienen compuestos de la fórmula I y sus sales por adición de ácido, así como a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I y preparados far
 macéuticos de éstos.

20 Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción de una homoftalimida de la fórmula II,

25

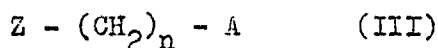


5

en la que

R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencionados, o de una de sus sales de metal, preferiblemente de una sal de metal alcalino, con una amina sustituida de la fórmula III,

10



en donde

A, Z y n poseen los significados arriba mencionados.

15

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente fijador de ácidos, tal como un alcoholato, un óxido, hidróxido o carbonato de metal, convenientemente en un disolvente, por ejemplo metanol, isopropanol, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas entre 0° y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

20

La reacción se puede llevar a cabo también empleando directamente una sal de metal alcalino de la imida de la fórmula general II.

25

Los compuestos de las fórmulas generales II-III,

utilizados como sustancias de partida, son conocidos en su mayor parte de la bibliografía o pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos de la bibliografía.

5 Los compuestos de la fórmula general I son bases y forman con ácidos sales por adición. Ácidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido para-aminobenzoico, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido ascorbico, ácido metansulfónico, ácido etanfósónico.

10

15

Los nuevos compuestos de la fórmula I así como sus sales por adición de ácido se caracterizan por un efecto terapéuticamente útil. Además de efectos bradicardizantes, antiarrítmicos y sedantes, poseen especialmente un efecto de disminución de la presión sanguínea.

20

Por ejemplo, los siguientes compuestos fueron investigados en cuanto a sus propiedades de disminución de la presión sanguínea:

25 A = diclorhidrato de 1- $\frac{4}{4}$,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-iso

quinoleín-2-il₇-2-₄-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il₇-etano, y

B = clorhidrato de 1-₄,4-dimetil-7-metoxi-1,3-dioxo-(2H, 4H)-isoquinoleín-2-il₇-3-₂-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino₇-propano.

El efecto de disminución de la presión sanguínea se determinó con 2 a 4 perros de raza mezclada de ambos sexos con un peso corporal entre 14 y 23 kg en la narcosis con cloralosa-uretano-nembutal (54+270+10mg/kg i.v.). Las sustancias a ensayar fueron inyectadas en forma de solución acuosa en una vena safena. La presión sanguínea arterial fué medida en una arteria femoral con un convertidor de presión de Stathan P 23Db y fueron registrados sobre un polígrafo de Grass.

La siguiente Tabla contiene los valores encontrados:

Sustancia	Dosis mg/kg i. V.	Disminución de la presión sanguínea mm de Hg sist. / diast.	Duración del efecto en minutos.
A	0,05	- 27/-31	53
A	0,1	- 33/-34	47
B	0,5	- 32/-36	35
B	1,0	- 36/-40	40

5 La toxicidad aguda de las sustancias a investigar fue determinada en ratones (tiempo de observación: 14 días) después de administración por vía oral. Se calculó la DL_{50} a partir del porcentaje de los animales que murieron después de diferentes dosis dentro del tiempo de observación (véase J.Pharmacol. exper. Therap. 96, 99 (1949)):

10

Sustancia	LD_{50} mg/kg p. o.
A	850
B	775

15 Para la administración farmacéutica, los compuestos de la fórmula I pueden ser incorporados, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados galénicos usuales, tales como tabletas, grageas, polvos, suspensiones, soluciones o supositorios. Las dosis individuales son en este caso de 20 a 300 mg, preferiblemente de 25 a 200 mg.

20

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

25

Ejemplo 1

Clorhidrato de 1-(4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-isoquinoleína-2-il)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propano

5 4,9 g de clorhidrato de cloruro de 3-(4-fenil-
-piperazin-1-il)-propilo son disueltos previamente en la
menor cantidad posible de agua y son agitados vigorosamen
te con una mezcla de 100 ml de solución saturada de carbo
nato de potasio y 100 ml de tolueno, y la fase en tolueno
10 separada es secada sobre sulfato de magnesio. La solución
en tolueno obtenida después de separar por filtración es
añadida gota a gota durante una hora a 70°C a una solución
de 3,8 g de 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,
4H)-isoquinoleína y 2,6 g de ter.-butilato de potasio en
15 100 ml de dimetilformamida. A continuación se agita a esta
temperatura durante 2 horas más. Después de eliminar el di
solvente, el residuo antedicho es mezclado con agua, ex
traído varias veces con éter y, después de secar sobre clo
ruro de calcio anhidro y de filtrar, es mezclado con ácido
20 clorhídrico etéreo, y el precipitado separado es recrista
lizado en isopropanol. Punto de fusión: 235-238°C, (con
descomposición)

25

Ejemplo 2

Diclorhidrato de 1- $\sqrt{4}$,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-isoqui-
noleín-2-il $\sqrt{7}$ -2- $\sqrt{4}$ -(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il $\sqrt{7}$ etano

5 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de
clorhidrato de cloruro de 2- $\sqrt{4}$ -(2-metoxi-fenil)-piperazin-
-1-il $\sqrt{7}$ -etilo y 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-
-(2H,4H)-isoquinoleína.

Punto de fusión: 215-217°C.

10

Ejemplo 3

Clorhidrato de 1- $\sqrt{4}$,4-dimetil-7-metoxi-1,3-dioxo-(2H,4H)-
-isoquinoleín-2-il $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino $\sqrt{7}$
propano

15.

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de
cloruro de 3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -propilo y
1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-isoquino
leína.

20

Punto de fusión: 191-193°C.

25

La presente solicitud, que corresponde a la pre-
sentada en la República Federal Alemana, el 8 de Septiem-
bre de 1973, bajo el número P 23 45 422.0 y el 8 de Sep-
tiembre de 1973, bajo el número P 23 45 423.1., se acoge
5 a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto so-
bre Propiedad Industrial.

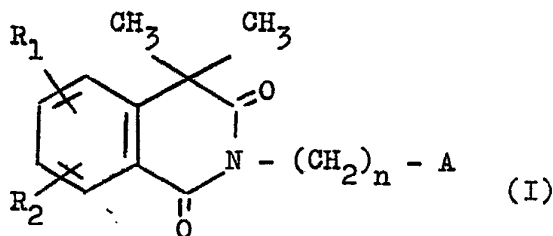
10

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se
15 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
te de Invención en España, son los que se recogen en las
reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nue-
vos derivados de isoquinoleína de la fórmula general I,

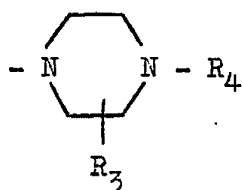
20



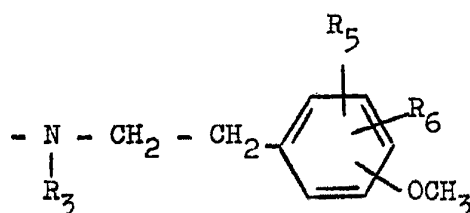
25

en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo metoxi o metilmercapto; R₂ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi; n significa los números 2 ó 3; y A significa un radical de la fórmula

5



10 o de la fórmula

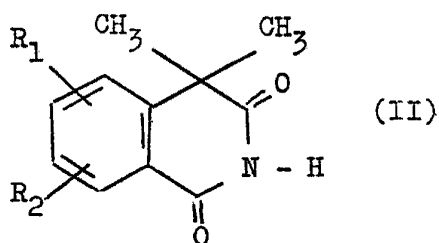


15

en donde R₃ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₄ significa un radical piridilo eventualmente sustituido con un grupo metilo, un radical fenilo no sustituido o sustituido con un átomo de cloro, con un grupo trifluorometilo con uno o dos grupos metilo, etilo o metoxi; R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar una homoftalimida de la fórmula

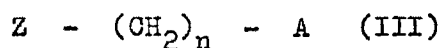
25

general II, .



en la R₁ y R₂ son como se han definido al comienzo, o sus sales de metal, preferiblemente sus sales de metal alcalino, con una amina sustituida de la fórmula general III,

10



en la que A, Z y n son como se han definido al comienzo y en caso deseado el compuesto de la fórmula general I obtenido es transformado en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

15

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente fijador de ácidos en un disolvente orgánico a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

20

3^a.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de isoquinoleína.

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an
tecede y con los fines que se han especificado.

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

5

Madrid,

P.A.

20 ENE. 1975

Alfonso de Herrera
Por Poder

10

13.1.75

MTP/.