

20 DIC. 1978



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	21	NUMERO	471.492	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	6.7.78	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO P 27 34 222.9	29.7.77	Rep.Fed.A1.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D // A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ISOQUINOLEINIDINAS QUE CONTIENEN AZUFRE"
--

71 SOLICITANTE (S) DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Biberach an der Riss, República Federal Alemana
--

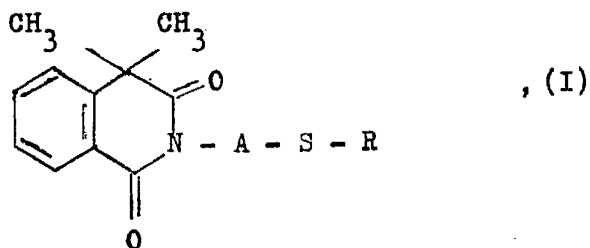
72 INVENTOR (ES) Dr. Volkhard Austel, Dr. Eberhard Kutter, Dr. Wolfgang Eberlein, Dr. Joachim Heider y Dr. Joachim Kähling

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P. - 69.295)

Son objeto de la presente invención nuevas isoquinolefndionas que contienen azufre, de la fórmula general

5



10

las cuales tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto anticonvulsivo junto a un efecto hipolipidémico, a medicamentos que contienen estos compuestos y a un procedimiento para su preparación.

15

En la fórmula general I anterior,

A significa un grupo alcohileno inferior y

R significa un grupo alcoholo inferior.

20

Por la expresión "grupo alcohileno inferior" empleada en la definición del radical A hay que entender especialmente un grupo alcohileno de cadena recta o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, y por la expresión "grupo alcoholo inferior" empleada en la definición del radical R, hay que entender especialmente un grupo alcoholo de cadena recta o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono.

25

Por consiguiente, son objeto de la presente

solicitud, sobre todo los compuestos de la fórmula general I, en la que A significa un grupo alcoholeno de cadena recta o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono y

R significa un grupo alcoholeno de cadena recta o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono.

Para los significados mencionados en la definición de los radicales entra en consideración, por consiguiente, para el radical A especialmente el significado de los grupos metileno, etilideno, propilideno, dimetilmetileno, etileno, metiletileno, propileno, dimetiletileno, metilpropileno o butileno, y para R el de los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario o butilo terciario.

En este lugar se pueden mencionar los siguientes compuestos:

4,4-dimetil-2-(metilmercapto-metil)-2H,4H-isoquinoleína-1,3-diona;

4,4-dimetil-2-(2-metilmercapto-etil)-2H,4H-isoquinoleína-1,3-diona;

4,4-dimetil-2-(4-butylmercapto-butyl)-2H,4H-isoquinoleína-1,3-diona;

4,4-dimetil-2-(etilmercapto-metil)-2H,4H-isoquinoleína-1,3-diona;

4,4-dimetil-2-(2-etilmercapto-etil)-2H,4H-isoquinoleína-1,3-diona;

4,4-dimetil-2-(2-propilmercapto-etil)-2H,4H-isoquinoleín-1,3-diona;

4,4-dimetil-2-(isopropilmercapto-metil)-2H,4H-isoquinoleín-1,3diona;

5 4,4-dimetil-2-(3-isopropilmercapto-propil)-2H,4H-isoquinoleín-1,3-diona;

4,4-dimetil-2-(3-ter. butilmercapto-propil)-2H,4H-isoquinoleín-1,3-diona.

10 Sin embargo, compuestos de la fórmula general I especialmente preferidos son aquellos en los que

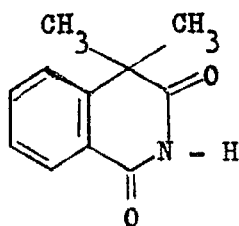
A significa los grupos metileno, etileno o propileno y

R significa los grupos metilo o butilo.

15 Los compuestos de la fórmula general I anterior se preparan de acuerdo con la invención, según el siguiente modo de procedimiento:

Reacción de la homoftalimida de la fórmula

20

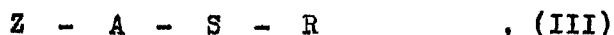


, (II)

25

02118

o su sal de metal alcalino con un tioéter de la fórmula general



5

en la que A y R son como se han definido al principio, y Z representa un grupo sobrante activo, tal como un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo alcohilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi.

10

La reacción se realiza eventualmente en un disolvente, por ejemplo, en acetona, isopropanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o tolueno y, convenientemente, según la reactividad del radical Z a cambiar, a temperaturas comprendidas entre 0 y 150°C, pero, preferentemente, a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

15

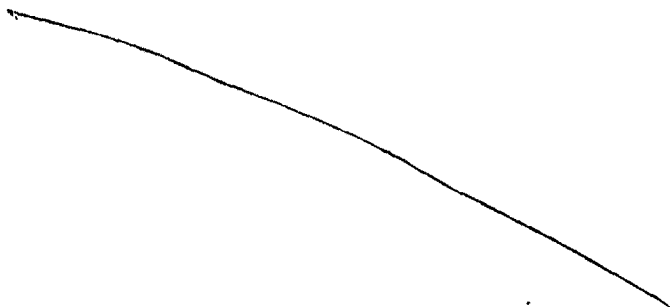
En este caso es ventajosa la presencia de un agente fijador de ácidos, por ejemplo un alcoholato, tal como isopropilato sódico o ter-butilato potásico, un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, una amida de metal alcalino o una base orgánica terciaria, tal como trietilamina o piridina, o de un acelerador de la reacción, tal como por ejemplo yoduro potásico.

20

Los compuestos de las fórmulas generales II - III, empleados como sustancias de partida, se obtienen por procedimientos en sí conocidos o son conocidos de la bi-

25

02118



bliografía.

Como ya se ha mencionado al principio, los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas, además de un efecto hipolipidémico, especialmente un efecto sobre el sistema nervioso central, pero, sobre todo, un efecto anticonvulsivo.

Por ejemplo los compuestos

A = 4,4-dimetil-2-(2-metilmercapto-etil)-2H,4H-isoquinoleína-1,3-diona y

B = 4,4-dimetil-2-(metilmercapto-metil)-2H,4H-isoquinoleína-1,3-diona.

se investigaron en cuanto a su efecto anticonvulsivo:

1. Efecto anticonvulsivo en ratones:

Método:

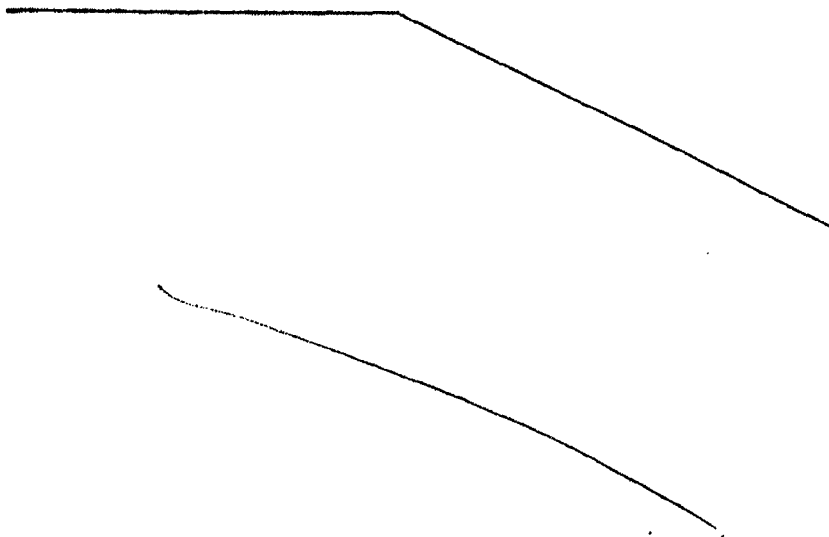
Los animales de ensayo eran ratones machos, con pesos corporales comprendidos entre 20 y 26 g, que, hasta una hora antes de la administración de la sustancia, tenían acceso a la alimentación (Altromin^R) y agua.

Los ensayos se realizaron apoyándose en el trabajo de SWINYARD, BROWN y GOODMAN (J. Pharmacol. exp. Ther. 106, 319, 1952).

El aparato para la producción de electrocho-

ques se produjo según los datos de WOODBURY y DAVENPORT (Arch. int. Pharmacodyn. 99, 97, 1952), los estímulos eléctricos se aplicaron a la cabeza de los ratones, por encima de los ojos, con electrodos esféricos de acero, recubiertos con ante, que habían sido humedecidos con una solución de cloruro sódico al 0,9%. Los estímulos se efectuaron con corriente alterna de 50 Hz y 50 miliamperios, con una duración de los estímulos de 0,2 segundos. Se valoró como positiva la aparición de la convulsión extensora tónica de las extremidades posteriores. Las sustancias se suspendieron en tilosa al 1% y se administraron por vía oral a 10 animales/dosis, en un volumen de 0,1 ml/10 g de peso del ratón. Los grupos testigo recibieron por vía oral el agente de suspensión.

30, 150 y 300 minutos después de la administración de la sustancia, se sometieron todos los animales a estímulos eléctricos y se determinó el número de animales que estaban protegidos contra la convulsión extensora tónica de las extremidades posteriores. Los valores de DE_{50} se calcularon según el método gráfico-estadístico de LITCHFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99, 1949).



02118

Sustancia	DE ₅₀ mg/kg p.o.		
	30	150	300 minutos
A	17,3	22,8	27,8
B	28	16,2	19,8

2. Toxicidad aguda

Se determinó la toxicidad aguda orientativa de las sustancias, después de administrar una dosis en cada caso a un grupo de 10 ratones con pesos corporales comprendidos entre 20 y 26 (tiempo de observación: 4 días):

Sustancia	Toxicidad aguda orientativa
A	500 mg/kg p.o. (murieron 0 de 10 animales)

Los nuevos compuestos de la fórmula general I preparados de acuerdo con la invención, son adecuados,

por consiguiente, especialmente para el tratamiento de estados espásticos y de la epilepsia, y pueden ser incorporados, para ello para el uso farmacéutico, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de administración galénicas usuales, tales como tabletas, grageas, polvos, supositorios o suspensiones. La dosis individual asciende en tal caso en el hombre, convenientemente, a 50-300 mg, pero preferentemente a 50-200 mg.

Los siguientes ejemplos deben ilustrar con más detalle la invención:

Ejemplo 1

4,4-dimetil-2-(2-metilmercapto-etil)-2H,4H-isoquinoleín-1,3-diona

18 g de 4,4-dimetil-2H,4H-isoquinoleín-1,3-diona se disolvieron en 70 ml de dimetilformamida, se mezclaron con 11,4 g de butilato terciario potásico, y se agitaron durante 5 minutos a la temperatura ambiente. Después de añadir 11,1 g de 1-cloro-2-metilmercapto-etano, se calentó durante 2 horas a 80°C, se separó luego la dimetilformamida por destilación en vacío, y se recogió el residuo con cloroformo y agua. La fase orgánica se separó, se concentró y el residuo se purificó sobre una columna

de gel de sílice (agente eluyente: cloroformo). El producto resulta en forma de aceite.

Rendimiento: 23,1 g (87,7% de la teoría)

Calculado: C 63,85 H 6,51 N 5,32 S 12,17

5 Encontrado: 64,10 6,53 5,68 12,37

Ejemplo 2

10 4,4-dimetil-2-(2-metilmercapto-etil)-2H,4H-isoquinoleín-1,3-diona

0,7 g de sodio se disolvieron en 200 ml de isopropanol, luego se añadieron 5,7 g de 4,4-dimetil-2H,4H-isoquinoleín-1,3-diona y 3,3 g de 1-cloro-2-metilmercapto-etano, y se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se separó por evaporación en vacío, el residuo se mezcló con agua y cloroformo, y luego se sometió al mismo tratamiento ulterior que en el Ejemplo 1.

Rendimiento: 7 g (88,6% de la teoría).

20 De manera análoga a los ejemplos precedentes se prepararon los siguientes compuestos:

4,4-dimetil-2-(4-butilmercapto-butil)-2H,4H-isoquinoleín-1,3-diona,^x aceite

Calculado: C 68,40 H 8,16 N 4,20 S 9,62

25 Encontrado: 68,00 8,08 4,47 9,41

4,4-dimetil-2-(metilmercapto-metil)-2H,4H-isoquinolein-
-1,3-diona

Punto de fusión: 90°C.

5 4,4-dimetil-2-(isopropilmercapto-metil)-2H,4H-isoquino-
leín-1,3-diona, ^x aceite

Calculado: C 64,97 H 6,91 N 5,05 S 11,50

Encontrado: 65,20 6,90 5,18 11,34

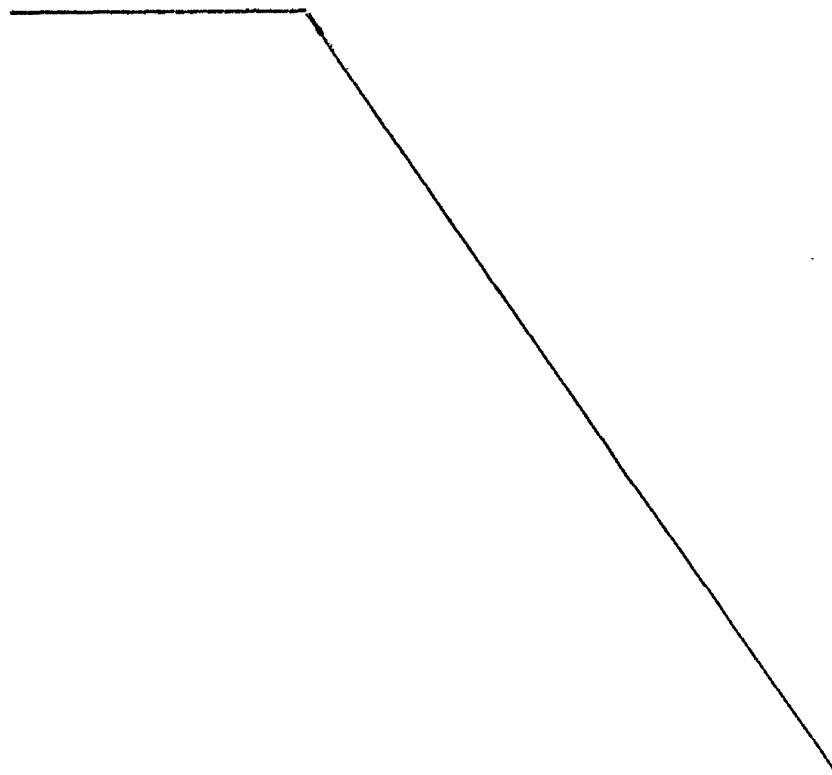
10

15

20

25

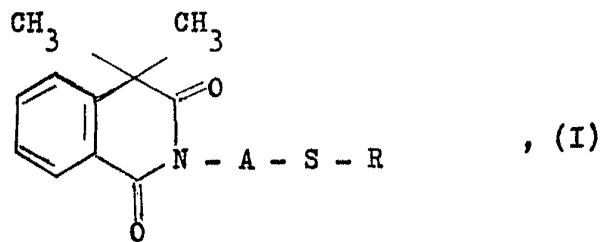
02118



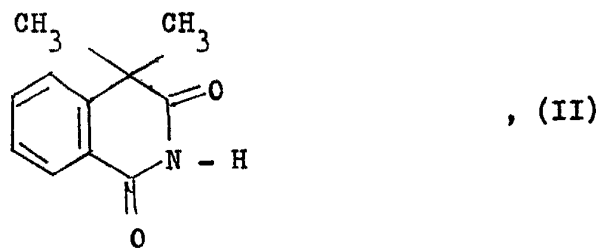
REIVINDICACIONES

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:

1.ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas isoquinoleíndionas que contienen azufre, de la fórmula general

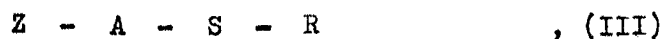


en la que A significa un grupo alcohileno inferior y R significa un grupo alcohilo inferior, caracterizado porque se hace reaccionar la homoftalimida de la fórmula



[Handwritten signature]

o su sal de metal alcalino, con un tioéster de la fórmula general



5 en la que A y R son como se han definido al principio y Z representa un grupo sobrante activo, tal como un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo alcohilsulfoniloxi o aril-sulfoniloxi.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se realiza en un disolvente y a temperaturas comprendidas entre 0 y 150°C, pero preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

15 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de un agente fijador de ácidos.

4ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ISOQUINOLEINDIONAS QUE CONTIENEN AZUPRE".

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

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

Madrid, 10. NOV. 1978

P.A.

25 **Fernando de Elizaburu**
Por Poder.

02118

I F-T.