



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101980900000161
Data Deposito	19/08/1980
Data Pubblicazione	19/02/1982

Priorità	105497/79
Nazione Priorità	JP
Data Deposito Priorità	21-AUG-79

Titolo

COMPOSTI 1(2H)-ISOCHINOLONICI E LORO SALI DI ADDIZIONE CON ACIDI.

DOCUMENTAZIONE RILEGATA

STAMPA
Log 72

M-22

SIB-82000

49510A/80

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

"COMPOSTI 1(2H)-ISOCHINOLONICI E LORO SALI DI ADDI
ZIONE CON ACIDI"

della ditta giapponese: MARUKO SEIYAKU CO., LTD.

con sede in: NAGOYA-SHI, AICHI, Giappone; e

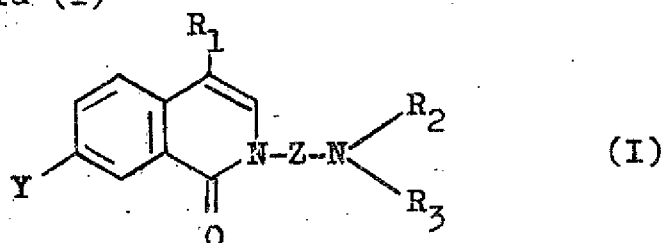
della ditta giapponese: TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

con sede in: TOKYO, Giappone

Descrizione modificata
(art. 40 D.P.R. n. 338/1979)
data dep. il 30. 1. 81

Riassunto

Composti 1(2H)-isochinolonici rappresentati dal
la formula (I)



in cui Y rappresenta idrogeno, cloro od un metossi-
gruppo, Z rappresenta un gruppo idrocarburico alifa-
tico saturo bivalente, lineare o ramificato, avente
2-4 atomi di carbonio, R₁ rappresenta un ciano-gruppo,
un gruppo inf.alcossicarbonilico, carbammoilico, car-
bammolico N-sostituito, fenilico oppure fenilico so-
stituito, R₂ rappresenta idrogeno od un gruppo inf.-
alchilico, R₃ rappresenta un gruppo inf.alchilico, op-
pure R₂ ed R₃ possono formare un gruppo eterociclico

insieme con l'atomo di azoto al quale essi sono attaccati, e loro sali di addizione con acido. Tali composti presentano utili attività farmacologiche.

Descrizione

La presente invenzione si riferisce a nuovi 1(2H)isochinoloni e loro sali di addizione con acidi, i quali presentano utili attività analgesiche, inibitrici di secrezione gastrica, antidepressive, antiistaminiche, anticolinergiche ed antiulcera.

La presente invenzione fornisce pertanto nuovi composti 1(2H)-isochinolonici aventi la formula (I) descritta in appresso, ed i loro sali di addizione con acidi, i quali sono utili come agenti farmaceutici.

Ci si riferirà ai disegni annessi, in cui:

le figure 1(a) ed 1(b) sono grafici che mostrano effetti dei noti composti e del composto C secondo la presente invenzione sulla diminuzione della temperatura corporea indotta da somministrazione di reserpina;

le figure 2(a) e 2(b) sono grafici che mostrano la attività antistaminica e la attività anticolinergica del composto A secondo la presente invenzione;

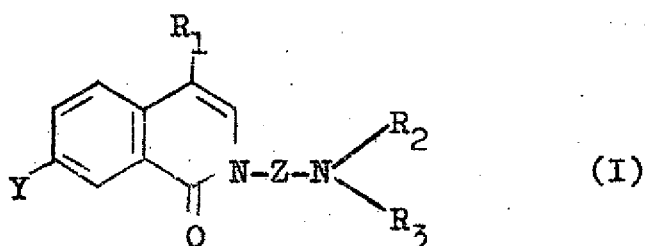
le figure 3(a) e 3(b) sono grafici che mostrano

la attività antistaminica e la attività anticolinergica del composto B secondo la presente invenzione; e

le figure 4(a) e 4(b) sono grafici che mostrano la attività antistaminica e la attività anticolinergica del composto C secondo la presente invenzione.

I composti 1(2H)-isochinolonici secondo la presente invenzione sono rappresentati dalla formula

(I)



in cui Y rappresenta idrogeno, cloro od un metossi-gruppo, Z rappresenta un gruppo idrocarburico alifatico saturo bivalente, lineare o ramificato, avente 2-4 atomi di carbonio, R_1 rappresenta un cianogruppo, un gruppo inf.alcossicarbonilico, carbammolico, carbammolico N-sostituito, fenilico oppure fenilico sostituito, R_2 rappresenta idrogeno od un gruppo inf.alchilico, R_3 rappresenta un gruppo inf.alchilico, oppure R_2 ed R_3 possono formare un gruppo eterociclico quando presi insieme con l'atomo di azoto a cui essi sono attaccati. Sono contemplati anche i loro sali di addizione con acidi.

Il termine "gruppo idrocarburico alifatico satu

ro bivalente, lineare o ramificato" come qui usato indica un gruppo alchilenico avente 2-4 atomi di carbonio, il quale può essere sostituito con un gruppo alchilico avente 1-4 atomi di carbonio, per esempio un gruppo etilenico, trimetilenico, metil-etilenico, metiltrimetilenico e simili.

Il termine "gruppo inf.alcossicarbonilico" come qui usato significa un gruppo alcossicarbonilico avente 1-4 atomi di carbonio nella parte alcossi, come un gruppo metossicarbonilico, etossicarbonilico, propossi-carbonilico, butossicarbonilico e simili.

Il termine "gruppo carbammoilico N-sostituito" come qui usato significa un gruppo N-alchilcarbammoilico, N,N-dialchil-carbammoilico, in cui ciascun gruppo alchilico ha 1-4 atomi di carbonio, un gruppo 4-me-
tilpiperidino-carbonilico; un gruppo morfolino-carbonilico e simili.

Portilla
1

Il termine "gruppo fenilico sostituito" come qui usato indica un gruppo alogenofenilico come ad esempio p-clorofenilico, od un gruppo alcossifenilico avente 1-4 atomi di carbonio nel gruppo alcossi, per esempio un gruppo p-metossifenilico.

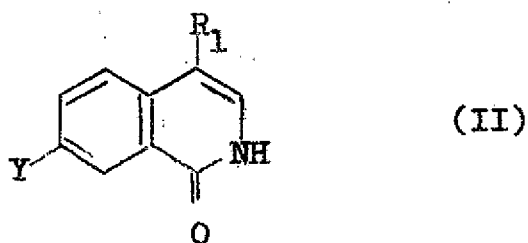
Il termine "gruppo inf.alchilico" come qui usato indica un gruppo alchilico lineare o ramificato avente 1-4 atomi di carbonio, come metile, etile, n-propil-

le, isopropile, n-butile, sec.butile e simili.

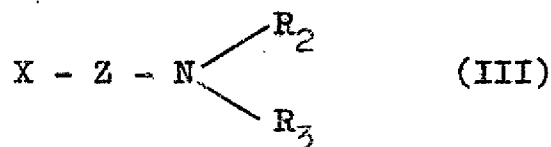
Esempi di gruppo eterociclico formato da R_2 ed R_3 insieme con l'atomo di azoto a cui essi sono attaccati, sono un gruppo pirrolidinico, piperidinico, 4-metilpiperazinico, 4-idrossietilpiperazinico, morfolinico ecc.

Il termine "sali di addizione con acidi" come qui usato per i composti della formula (I) indica i sali con acidi inorganici od organici farmaceuticamente accettabili, ed esempi preferiti dei sali sono cloridrato, solfato, bromidrato, metansolfonato, maleato, tartrato, citrato, lattato e simili.

I composti 1(2H)-isochinolonici della formula (I) possono venire preparati facendo reagire un 1(2H)-isochinolone sostituito avente la formula (II)



in cui Y ed R_1 sono come sopra definiti, con un alogenuro amminoalchilico sostituito della formula (III)



in cui X rappresenta un atomo di alogeno come cloro, bromo e simili, e Z, R_2 ed R_3 sono come sopra definiti

ti, in presenza di un catalizzatore basico.

Più in particolare, la detta reazione fra i composti delle formule (II) e (III) può venire svolta vantaggiosamente sciogliendo lo 1(2H)-isochinolone sostituito della formula (II) in un solvente organico come dimetilformammide, dimetilsolfossido, toluolo, etanolo ecc, aggiungendovi un catalizzatore basico, per esempio carbonati alcalini come carbonato di potassio, carbonato di sodio e simili, idruro di sodio, ammidi di sodio, alcossidi alcalini come metossido di sodio, etossido di sodio, terz.butoossido di potassio e simili, facendo seguire eventualmente un riscaldamento; poi aggiungendo alla miscela di reazione risultante l'alogenuro amminoalchilico sostituito della formula (III) e riscaldando la miscela ad una temperatura di circa 80 fino a circa 140°C per un periodo di circa 1 fino a 5 ore.

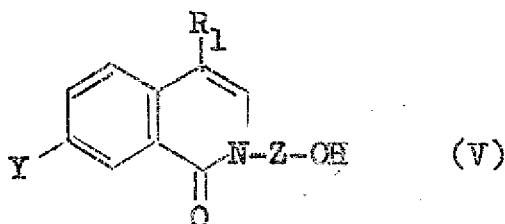
Nella detta reazione, il catalizzatore basico e l'alogenuro ammino-alchilico sostituito possono venire usati in almeno una quantità equimolare rispetto allo 1(2H)-isochinolone sostituito della formula (II). Inoltre, lo amminoalchilalogenuro sostituito (III) può venire usato sotto forma di un sale con un acido inorganico, come cloridrato e simili, ed in tal caso il catalizzatore basico viene usato pre-

feribilmente in quantità in eccesso rispetto alla quantità equimolare rispetto al composto (II).

La maggior parte degli alogenuri ammino-alchilici sostituiti della formula (III) sono reperibili in commercio ma, quando i desiderati amminoalchil-alogenuri non sono reperibili, i composti della formula (I) possono venire inoltre preparati dallo 1(2E)-isochinolone sostituito della formula (II) attraverso una via alternativa impiegando una ammina secondo i seguenti procedimenti. Vale a dire, i composti della formula (I) possono venire preparati facendo reagire il composto della formula (II) con un idrossialchil-alogenuro della formula (IV)

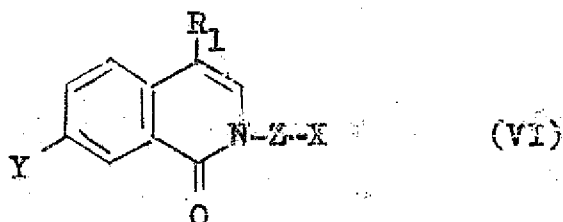


in cui X e Z sono come sopra definiti, per produrre il corrispondente composto 2-(idrossialchil)-1-(2E)-isochinolone della formula (V)



in cui Y, Z ed R_1 sono come sopra definiti, facendo reagire il composto della formula (V) con un agente alogenante per produrre un composto 2(alogenoalchil)-

1(2H)-isochinolonico della formula (VI)



in cui Y, Z, R₁ ed X sono come sopra definiti, e facendo reagire il composto della formula (VI) con una ammina della formula (VII)



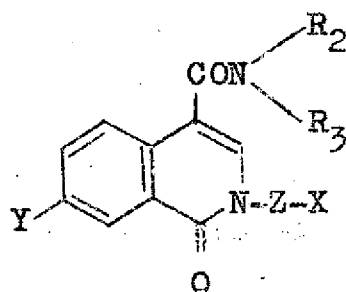
in cui R₂ ed R₃ sono come sopra definiti.

Nel detto procedimento alternativo, la reazione fra i composti delle formula (II) e (IV) può venire effettuata impiegando circa 1 fino a circa 1,5 moli dell'idrossialchilalogenuro della formula (IV) per mole del composto della formula (II) in un solvente organico come dimetilformammide, toluolo e simili, in presenza di una base come carbonato

di potassio, carbonato di sodio, idruro di sodio e simili, in una quantità di almeno circa 2 moli per mole del composto della formula (II) ad una temperatura di circa 80 fino a circa 140°C per un periodo di circa 1 fino a 5 ore.

La reazione del composto 2(idrossialchil)-1(2H)-

te (circa 15-30°C) per un periodo di 1 fino a 5 ore
in modo da ottenere il corrispondente composto 4-car-
bammoilico della formula X



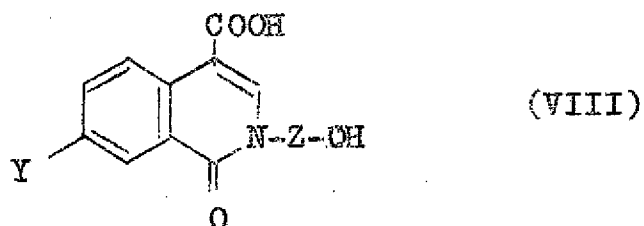
(X)

isochinolone della formula (V) così ottenuto, con un agente di alogenazione, può venire effettuata mediante riscaldamento a riflusso in presenza od in assenza di un solvente organico, per un periodo di circa 30 minuti fino a circa 2 ore. Adatti esempi di agenti alogenanti sono cloruro di tionile, cloruro di ossalile, ossicloruro di fosforo, ossibromuro di fosforo e simili. Gli agenti alogenanti possono venire usati in una quantità molare in eccesso in modo da servire come solvente, ed in tal caso il solvente organico può non venire usato. Adatti esempi di solventi organici sono benzolo, tetracloruro di carbonio ecc.

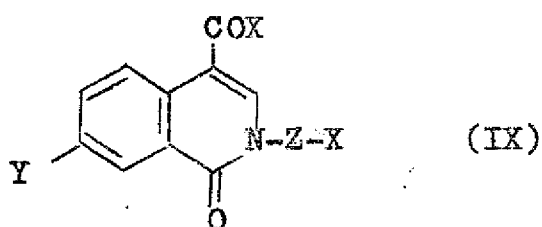
La successiva reazione del 2-(alogenoalchil)-1(2H)-isochinolone della formula (VI) così ottenuto, con un'ammina della formula (VII), può venire effettuata riscaldando a riflusso per un periodo di circa 1 fino a 6 ore, eventualmente in presenza di una base

inorganica come esemplificata in precedenza per la reazione dei composti delle formule (II) e (III). La reazione può venire vantaggiosamente effettuata impiegando un solvente organico avente un punto di ebollizione superiore a quello dell'ammina (VII) usata, per esempio xilolo, tetralina, etilbenzolo ecc. Quando l'ammina usata ha un punto di ebollizione

alcool alcalino in modo da ottenere il corrispondente 4-carbossicomposto della formula (VIII)



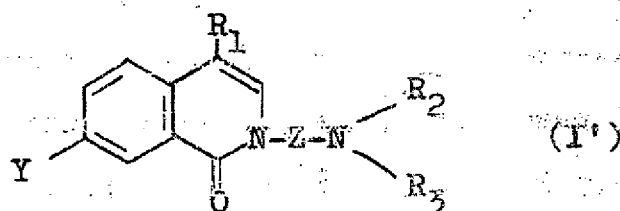
in cui Y e Z sono come sopra definiti, fare reagire il così risultante 4-carbossicomposto con un agente alogenante come cloruro di tionile, cloruro di ossalile, ossicloruro di fosforo, ossibromuro di fosforo e simili, in presenza di un solvente organico come benzolo o tetracloruro di carbonio, od in assenza del solvente organico, per un periodo di circa 1 fino a 3 ore, in modo da ottenere il corrispondente composto 4-alogenuro acido della formula (IX)



in cui X, Y e Z sono come sopra definiti, facendo reagire il così risultante composto 4-alogenuro/acido (IX) con una ammina della formula (VII) in una quantità di almeno circa 2 moli per mole del composto 4-alogenuro acido (IX) in un solvente organico come benzolo, cloroformio, etere dietilico, a temperatura ambien

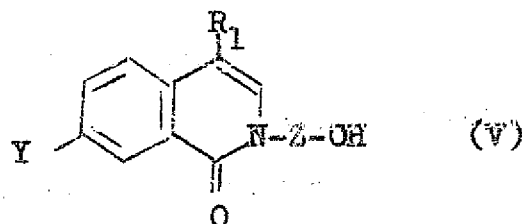
zione relativamente basso, la reazione viene effettuata vantaggiosamente in un recipiente di reazione chiuso.

I composti della formula (I), aventi in posizione 4 un gruppo carbammoilico sostituito, possono anche venire preparati facendo reagire a caldo il composto 4-estereo della formula (I')



in cui R_1 è un gruppo inf.alcossicarbonilico, ed Y, Z, R_2 ed R_3 sono come sopra definiti, con una ammina della formula (VII) in un solvente alcolico.

In altro modo, i composti 4-carbammoilici della detta formula (I') possono venire ottenuti con le operazioni di idrolizzare il composto 2-(idrossialchil)-1(2H)-isochinolonico della formula (V)



in cui R_1 rappresenta un gruppo inf.alcossicarbonilico, ed Y e Z sono come sopra definiti, sciolto in un

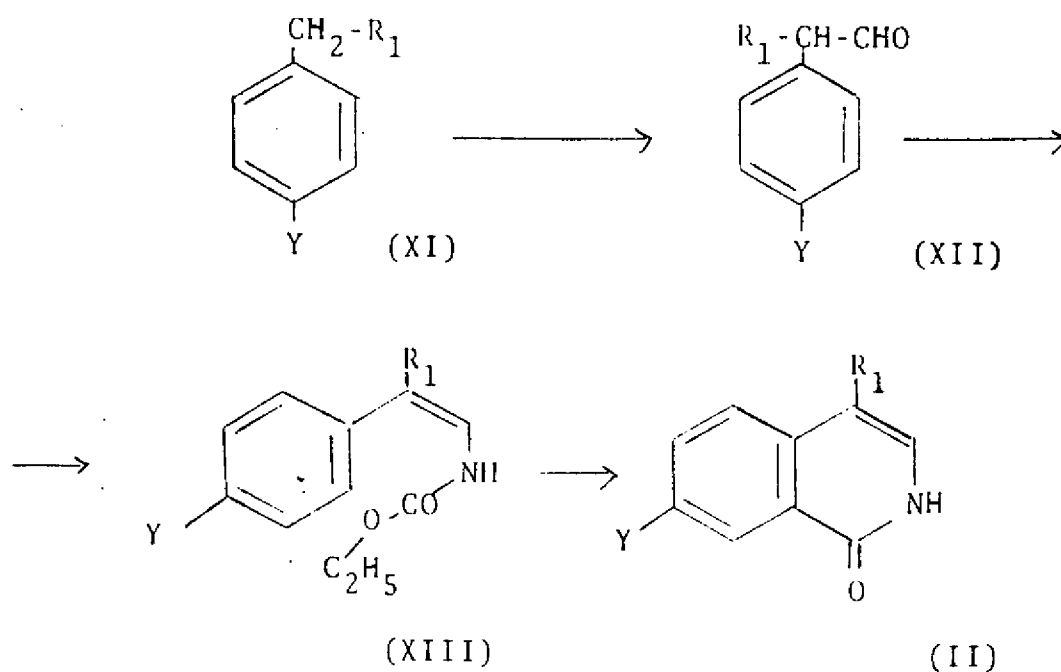
in cui X, Y, Z, R₂ ed R₃ sono come sopra definiti, e far reagire il risultante composto 4-carbammoilico della formula (X) con una ammina della formula (VII) in un solvente organico come acetone, benzolo, toluolo, ad una temperatura di circa 90 fino a circa 150°C per un periodo di circa 1 fino a 6 ore in modo da ottenere il desiderato composto della formula (I').

Quando la medesima ammina viene usata nella ammidazione del composto 4-alogenuro acido (IX) e nella amminazione del composto 4-carbammoilico (X), queste reazioni non vengono necessariamente svolte in due stadi, ed il composto desiderato della formula (I') può venire ottenuto in un singolo stadio facendo reagire il composto della formula (IX) con un eccesso della ammina della formula (VII) secondo il procedimento sopra descritto per la reazione fra i composti delle formula (VI) oppure (X) e l'ammina (VII).

I composti in oggetto della formula (I) vengono generalmente ottenuti sotto forma di base libera e, se lo si desidera, la base libera può venire facilmente convertita nei suoi sali di addizione con acidi mediante un convenzionale procedimento ben noto nella tecnica, per esempio facendo reagire

re la base libera con un acido inorganico od organico in un solvente come etanolo, etil-acetato, acetone e simili, oppure in una soluzione acida acquosa, a temperatura ambiente o a temperatura elevata.

I materiali di partenza della formula (II) in cui R_1 rappresenta un ciano-gruppo od un gruppo inf.alcossicarbonilico ed Y rappresenta cloro od un metossi-gruppo, sono composti nuovi e possono venire ottenuti secondo il seguente schema di reazione:



in cui Y è Cl oppure $-OCH_3$, ed R_1 is $-CN$, $-COOR$ ($R=CH_3$, C_2H_5 , C_3H_7 o C_4H_9).

Più specificamente, 1 mole dell'estere inf.al chilico di acido fenilacetico p-sostituito della formula (XI) (o di un composto acetonitrilico), circa 1 fino a 1,5 moli di un alcossido di sodio e circa 1,5 fino a 3 moli di etilformiato vengono mescolate in etere dietilico e la miscela viene fatta reagire per circa 10 fino a 24 ore a temperatura ambiente in modo da ottenere il composto formilico della formula (XII). Il risultante composto formilico ed una quantità equimolare di uretano vengono riscaldati a riflusso in presenza ^{di} acido solforico concentrato, in toluolo, per ottenere il composto etossi carbonil-amminico della formula (XIII) che vien poi riscaldato a riflusso in etere difenilico per ottenere il materiale di partenza della formula (II).

I materiali di partenza della formula (II) aventi un gruppo inf.alcossi-carbonilico di 1-4 atomo di carbonio nella posizione 4 sono composti nuovi, indipendentemente dal tipo di sostituyente nella posizione 7, e questi composti possono venire facilmente preparati mediante esterificazione di 4-carbossicomposti oppure transesterificazione di composti metossi- oppure etossicarbonilici. Queste reazioni possono venire svolte impiegando un alcool desiderato in presenza di acido solforico concentrato, ri

scaldando a riflusso per circa 10 fino a 20 ore.

I composti in oggetto della formula (I) così ottenuti esibiscono eccellenti attività analgesiche, anti-reserpina (anti-depressive), anti-istaminiche, anti-colinergiche, inibitrici di secrezione gastrica, e anti-ulcera, in mammiferi e quindi sono utili come agenti farmaceutici.

Il livello di dosaggio dei composti della presente invenzione a guisa di agenti farmaceutici varia conformemente alla gravità delle condizioni da trattare, alla età dei pazienti, al tipo di malattie od altri fattori, ma in generale è compresa fra 0,5 e 50 mg/kg di peso corporeo al giorno nell'adulto, somministrati come dose singola o come dose multipla (divisa in due fino a tre dosi).

I composti della presente invenzione possono venire somministrati per via orale, parenterale od intrarettale in varie forme di dosaggio, come compresse, capsule, granulati, polveri, iniezioni, supposte, unguenti e simili.

I detti preparati vengono formulati sotto forma di composizioni comprendenti adatti veicoli od eccipienti mediante il procedimento generalmente usato nel preparare composizioni farmaceutiche.

Le compresse, le capsule, i granulati, le pol

veri ecc, per una somministrazione orale possono venire preparati da eccipienti generalmente usati nella tecnica, per esempio carbonato di calcio, fosfato di calcio, amido, saccarosio, lattosio, talco, stearato di magnesio, gelatina, polivinilpirrolidone, gomma arabica, sorbite, cellulosa cristallina, polietilenglicole, carbossimetil-cellula, silice e simili. Inoltre compresse e granulati possono venire rivestiti secondo il metodo ben noto nella tecnica.

Le iniezioni possono essere sospensioni acquose od oleose, soluzioni oppure polveri introdotte in fiale, oppure una preparazione essiccata a congelamento la quale viene sciolta istantaneamente in un ambiente liquido poco prima dell'uso, e questi preparati possono venire ottenuti secondo il procedimento ben noto nella tecnica.

Le supposte possono contenere ben noti veicoli, ad esempio polietilenglicole, lanolina, burro di cacao, trigliceridi di acidi grassi e simili. Gli unguenti possono venire preparati da convenzionali materiali di base mediante il procedimento ben noto nella tecnica.

La presente invenzione^è ulteriormente illustrata con maggiore dettaglio dai seguenti esempi ed esem

pi di riferimento, ma questi non sono intesi limitare la presente invenzione. Se non è indicato altrimenti, tutte le parti, le percentuali, i rapporti e simili sono in peso.

Esempio 1

22 g di 4-fenil-1(2H)-isochinolone e 30 g di carbonato di potassio anidro vengono aggiunti a 100 ml di dimetilformammide e la miscela viene agitata per 2 ore a 120°C. Alla soluzione si aggiungono 18 g di cloruro di 3-N,N-dimetilammino-propile e la miscela viene agitata per 3 ore a 100°C. Dopo completata la reazione, il solvente viene distillato ed al residuo si aggiungono acqua e poi diclorometano, e successivamente si scuote a fondo. Lo strato di diclorometano viene separato, lavato con acqua ed essiccato su solfato sodico anidro, il solvente viene distillato ed il residuo viene ricristallizzato da ligroina per ottenere 23 g di 2-(3-N,N-dimetilammino-propil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 95°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{20}H_{22}N_2O = 306,411$:

	C, 78,40; H, 7,24; N, 9,14 (%)
trovato	C, 78,36; H, 7,32; N, 8,97 (%)

80 ml di una soluzione di 16 g di 2-(3-N,N-di
metilammino-propil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone in
etil-acetato e 100 ml di una soluzione di 8 g di
acido tartarico in etilacetato vengono combinati
e la miscela risultante viene riscaldata agitando
per un certo tempo. Dopo aver lasciato raffreddare
la miscela, i cristalli precipitati vengono sepa
rati per filtrazione e ricristallizzati da una misce
la di etanolo ed etere di petrolio in modo
da ottenere 18 g di tartrato di 2-(3-N,N-dimetilam
minopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone avente un pun
to di fusione di 114°C, sotto forma di aghi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per	$C_{20}H_{22}N_2O \cdot C_4H_6O_6 = 456,500:$
	C, 63,15; H, 6,18; N, 6,14 (%)
trovato	C, 63,29; H, 6,23; N, 6,06 (%)

Esempio 2

Una miscela di 22,1 g di 4-fenil-1(2H)-iso
chinolone, 20 g di carbonato di potassio anidro e
100 ml di dimetil-formammide viene agitata per 2 ore
a 100°C. Poi alla soluzione risultante si aggiungo
no 11 g di 3-cloropropanolo e la miscela viene agi
tata a 110°C per 5 ore. Completata la reazione, il
solvente viene distillato ed il residuo viene sciol
to in diclorometano. Alla soluzione risultante si

aggiunge acqua e dopo agitazione a fondo , lo strato di diclorometano viene separato ed essiccato su solfato sodico anidro. Il solvente viene distillato via e il residuo risultante viene ricristallizzato da una miscela di etilacetato ed etere di petrolio in modo da ottenere 23 g di 2-(3-idrossipropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 84°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{18}H_{17}NO_2 = 279,342$:
C, 77,40; H, 6,13; N, 5,01 (%)
trovato C, 77,47, H, 6,09; N, 6,11 (%)

Successivamente, 23 g di 2-(3-idrossipropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone vengono aggiunti ad una miscela di 60 ml di benzolo e 25 ml di cloruro di tionile, e la miscela viene riscaldata a riflusso per 1 ora. Il solvente viene distillato ed il residuo viene sciolto in diclorometano. La soluzione viene lavata con acqua ed essiccata, e poi il solvente viene distillato via. I cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di etilacetato ed etere di petrolio in modo da ottenere 23,3 g di 2-(3-cloropropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 138°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{18}H_{16}ClNO = 297,787$:

C, 72,60; H, 5,42; N, 4,70 (%)

trovato C, 72,64; H, 5,40; N, 4,77 (%)

Successivamente, 14,9 g di 2-(3-cloropropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone, 7 g di carbonato di potassio anidro e 40 ml di piperidina vengono mescolati e riscaldati a riflusso per 5 ore. Poi si distilla qualsiasi eccesso di piperidina ed il residuo viene sciolto in diclorometano. La soluzione viene lavata con acqua, viene essiccata e si distilla via il solvente. I cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di etere dietilico ed etere di petrolio per ottenere 15,6 g di 2-(3-piperidino-propil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 117,5°C, sotto forma di prismi incolori:

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{23}H_{26}N_2O = 346,476$:

C, 79,73; H, 7,56; N, 8,09 (%)

trovato C, 79,85; H, 7,55; N, 8,00 (%)

Successivamente, 10,4 g di 2-(3-piperidinopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone vengono sciolti in 80 ml di etilacetato ed alla soluzione si aggiungono 4 g di acido maleico, agitando poi con riscaldamento.

Dopo raffreddamento, i cristalli precipitati vengono filtrati e ricristallizzati da una miscela di etere dietilico ed etere di petrolio in modo da ottenere 12,2 g di maleato di 2-(3-piperidinopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 160,5°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{23}H_{26}N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 462,551$:

C, 70,11; H, 6,54; N, 6,06 (%)

trovato C, 70,05; H, 6,58; N, 6,02 (%)

Il corrispondente sale con acido bromidrico viene ottenuto tramite il seguente procedimento:

10,4 g di 2-(3-piperidinopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone vengono sciolti in 50 ml di acetone e vi si aggiungono 10 ml di una soluzione acquosa a 47% di acido bromidrico, e la miscela viene riscaldata. Dopo raffreddamento, i cristalli precipitati vengono filtrati e ricristallizzati da una miscela di metanolo e di etere di petrolio in modo da ottenere 11,6 g di bromidrato di 2-(3-piperidinopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 300°C, sotto forma di aghi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{23}H_{26}N_2O \cdot HBr = 427,393$:

C, 64,64; H, 6,37; N, 6,55 (%)

trovato C, 64,75; H, 6,37; N, 6,46 (%)

Esempio 3

22 g di 7-cloro-4-etossicarbonil-1(2H)-isochinolone e 0,5 g di idruro di sodio vengono aggiunti a 100 ml di toluolo e la miscela viene riscaldata a riflusso. Poi alla miscela di reazione si aggiungono 20 g di cloruro di N,N-dimetilamminopropile, agitando successivamente per 2 ore a 100°C. La miscela di reazione viene poi ulteriormente lavorata nella medesima maniera descritta nell'esempio 1 ed i cristalli risultanti vengono ricristallizzati da etere di petrolio in modo da ottenere 22,3g di 7-cloro-2-(3-N,N-dimetilammino-propil)-4-etossicarbonil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 60°C, sotto forma di aghi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{17}H_{21}ClN_2O_3 = 336,822$:

C, 60,62; H, 6,28; N, 8,32 (%)

trovato C, 60,55; H, 6,32; N, 8,21 (%)

Successivamente, 7-cloro-2-(3-N,N--dimetilaminopropil)-4-etossicarbonil-1(2H)-isochinolone viene fatto reagire con acido maleico nella medesima maniera descritta nell'esempio 2 ed i cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di etanolo e di etere di petrolio in modo da ottenere malea

to di 7-cloro-2-(3-N,N-dimetilammino-propil)-4-etos
sicarbonil-1(2H)-isochinolone 1/2 idrato, avente un
punto di fusione di 146,5°C, sotto forma di aghi in
colori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{17}H_{21}ClN_2O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O = 461,904$:

C, 54,61; H, 5,67; N, 6,06 (%)

trovato C, 54,78; H, 5,53; N, 5,95 (%)

Esempio 4

25 g di 7-cloro-4-etossicarbonil-1(2H)-iso
chinolone vengono sciolti in 100 ml di dimetilformam
mide riscaldando, e alla soluzione si aggiungono
27 g di carbonato di potassio anidro, agitando poi
per 2 ore a 110°C. Poi vi si aggiungono 14 g di
3-cloropropanolo e l'agitamento viene continuato per
5 ore a 110°C. Il solvente viene distillato ed il
residuo viene sciolto in diclorometano. La soluzio
ne viene lavata con acqua, viene essiccata e si
distilla via il solvente. I cristalli risultanti
vengono ricristallizzati da una miscela di etano
lo e di etere di petrolio in modo da ottenere
20,1 g di 7-cloro-4-etossicarbonil-2-(3-idrossipro
pil)-1-(2H)-isochinolone avente un punto di fusio
ne di 193°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare

Calcolato per $C_{15}H_{16}ClNO_4 = 309,752$:

C, 58,16; H, 5,21; N, 4,52 (%)

trovato C, 58,29; H, 5,26; N, 4,53

Successivamente, 20,1 g di 7-cloro-4-etossi carbonil-2-(3-idrossipropil)-1(2H)-isochinolone vengono sciolti in 50 ml di etanolo, e alla soluzione risultante si aggiungono 100 ml di una soluzione etanolica di 5,5 g di idrossido di potassio, facendo seguire un agitazione a fondo. La soluzione risultante viene poi versata in acqua ghiaccia e la miscela viene filtrata. Il filtrato viene neutralizzato con acido acetico diluito ed i cristalli precipitati vengono filtrati e lavati con acqua. Una ricristallizzazione da una miscela di etanolo e di etere di petrolio fornisce 16,4 g di 4-carbossi-7-cloro-2-(3-idrossipropil)-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 193°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare

Calcolato per $C_{13}H_{12}ClNO_4 = 281,698$:

C, 55,43; H, 4,29; N, 4,97 (%)

C, 55,40; H, 4,38; N, 4,86 (%)

Successivamente, 16,4 g di 4-carbossi-7-cloro-2-(3-idrossipropil)-1(2H)-isochinolone vengono sospesi in 100 ml di benzolo e alla sospensione si aggiun-

gono 25 g di cloruro di tionile. La miscela risultante viene riscaldata a riflusso per 3 ore ed il solvente viene distillato via. Il residuo viene sciolto in diclorometano e la soluzione viene lavata con acqua ed essiccata. Il solvente viene distillato ed i cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di etilacetato e di etere di petrolio in modo da ottenere 15,6 g di 7-cloro-4-clorocarbonil-2-(3-cloropropil)-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 125°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{13}H_{10}Cl_3NO_2=318,589$:

C, 49,01, H, 3,16; N, 4,40 (%)

trovato C, 49,20; H, 3,10; N, 4,26 (%)

Successivamente, una miscela di 3,2 g di 7-cloro-4-carbonil-2-(3-cloropropil)-1(2H)-isochinolone, 100 ml di una soluzione al 20% di dimetilammina in acetone e 2,5 g di carbonato di potassio viene riscaldata a 90°C in un'autoclave per 6 ore. Il solvente viene distillato ed il residuo viene sciolto in diclorometano. La soluzione viene lavata con acqua, viene essiccata e si distilla via il solvente. I cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di etanolo e di etere di petrolio in modo da

ottenere 2,5 g di 7-cloro-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-N,N-dimetilcarbammil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 145°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare

Calcolato per $C_{17}H_{22}ClN_3O_2 = 335,837$:

C, 60,80; H, 6,60; N, 12,51 (%)

trovato C, 60,92; H, 6,63; N, 12, 41 (%)

Esempio 5

Una miscela di 21,6 g di 4-etossicarbonil-1(2H)-isochinolone, 25 g di carbonato di potassio anidro e 100 ml di dimetilformammide viene riscaldata a 100°C per 2 ore. Poi vi si aggiungono 14 ml di 3-cloropropanolo e la miscela viene riscaldata a 110°C per 4 ore. Il solvente viene distillato ed il residuo viene estratto con diclorometano. Lo estratto viene lavato con acqua, essiccato e si distilla via il solvente. Al residuo si aggiungono 120 ml di soluzione etanolica di 5,5 g di idrossido di potassio, e la miscela viene riscaldata. Dopo raffreddamento, la miscela di reazione viene versata in acqua ghiaccia e poi filtrata. Il filtrato viene neutralizzato con acido acetico diluito ed i cristalli precipitati vengono filtrati e ricristallizzati da una miscela di etanolo e di ete

re di petrolio in modo da ottenere 12,5 g di 4-carbossi-2-(3-idrossipropil)-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 205°C sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{13}H_{13}NO_4 = 247,253$:

C, 63,15; H, 5,30; N, 5,66 (%)

trovato C, 63,23; H, 5,36; N, 5,54 (%)

Successivamente, 12,5 di 4-carbossi-2-(3-idrossipropil)-1(2H)-isochinolone vengono aggiunti ad una miscela di 50 ml di tetracloruro di carbonio e 25 ml di cloruro di tionile, e la miscela risultante viene riscaldata a riflusso per 2 ore. Il solvente viene distillato ed il residuo viene sciolto in diclorometano. La soluzione viene lavata con acqua, viene essiccata e si distilla via il solvente. I cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di etilacetato e di etere di petrolio in modo da ottenere 12,8 g di 4-cloro-carbonil-2-(3-cloropropil)-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 101°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{13}H_{11}Cl_2NO_2 = 284,144$:

C, 54,95; H, 3,90; N, 4,93 (%)

trovato C, 54,83; H, 3,92; N, 4,86 (%)

Successivamente, 12,8 g di 4-clorocarbonil-2-(3-cloropropil)-1(2H)-isochinolone vengono sciolti in 150 ml di cloroformio, e vi si aggiunge agitando una miscela di 6,6 g di n-butilammina e 20 ml di trietilammina. Dopo 5 ore, la miscela di reazione viene lavata con acqua ed essiccata. Il solvente viene distillato ed i cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di etilacetato e di etere di petrolio in modo da ottenere 10 g di 4-N-n-butilcarbammoil-2-(3-cloropropil)-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 149°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare :

Calcolato per $C_{17}H_{21}ClN_2O_2 = 320,822$:

C, 63,65; H, 6,60; N, 8,73 (%)

trovato C, 63,79; H, 6,53; N, 8,70 (%)

Successivamente, 10 g di 4-N-n-butilcarbammoil-2-(3-cloropropil)-1(2H)-isochinolone, 9,5 g di carbonato di potassio anidro e 200 ml di una soluzione al 20% di dimetilammina in acetone vengono posti in un'autoclave e la miscela viene riscaldata a 90°C per 5 ore. Poi la miscela di reazione viene filtrata ed il solvente viene distillato dal filtrato. La sostanza oleosa risultante viene fatta reagire con acido ossalico nella medesima maniera descritta

nell'esempio 1 per la preparazione di sale con acido tartarico. I cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di metanolo e di etere dietilico in modo da ottenere 7,5 g di ossalato di 4-N-n-butyl carbammoil-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-1(2H)-iso chinolone avente un punto di fusione di 211°C (con decomposizione), sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{19}H_{27}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 = 419,482$

C, 60,13; H, 6,97; N, 10,02 (%)

trovato C, 60,29; H, 6,90; N, 10,08 (%)

I seguenti composti vengono preparati nella medesima maniera descritta nei precedenti esempi 1 fino a 5.

Esempio 6

2-(2-N,N-dimetilammino-etil)-4-fenil-1(2H)-iso chinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere dietilico e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 89°C.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{19}H_{20}N_2O = 292,384$:

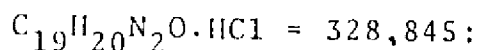
C, 78,05; H, 6,89; N, 9,58 (%)

trovato C, 78,09; H, 6,79; N, 9,63 (%)

Cloridrato di 2-(2-N,N-dimetilamminoetil)-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere di petrolio. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 258,5°C.

Analisi elementare:

calcolato per



C, 69,40; H, 6,44; N, 8,52 (%)

trovato:

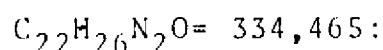
C, 69,49; H, 6,46; N, 8,53 (%)

Esempio 7

2-(3-N,N-dietilamminopropil)-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etere di petrolio. Lamelle incolori aventi un punto di fusione di 41°C.

Analisi elementare:

calcolato per



C, 79,01; H, 7,84; N, 8,38 (%)

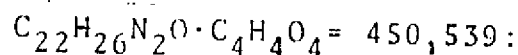
trovato:

C, 78,95; H, 7,91; N, 8,25 (%)

Maleato di 2-(3-N,N-dietilamminopropil)-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 140°C.

Analisi elementare:

calcolato per



C, 69,31; H, 6,71; N, 6,22 (%)

trovato:

C, 69,42; H, 6,73; N, 6,09 (%)

Bromidrato di 2-(3-N,N-dietilamminopropil)-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 146,5°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{26}N_2O \cdot HBr = 415,382$:

C, 63,62; H, 6,55; N, 6,74 (%)

trovato

C, 63,75; H, 6,46; N, 6,69 (%)

Esempio 8

4-fenil-2-(3-pirrolidinopropil)-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etere dietilico ed etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 115°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}N_2O = 332,449$:

C, 79,48; H, 7,28; N, 8,43 (%)

trovato:

C, 79,59; H, 7,33; N, 8,40 (%)

Bromidrato di 4-fenil-2-(3-pirrolidinopropil)-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo ed etere di petrolio. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 277°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}N_2O \cdot HBr = 413,366$:

C, 63,93; H, 6,10; N, 6,78 (%)

trovato:

C, 63,85; H, 6,16; N, 6,70 (%)

Esempio 9

2-(3-morfolino-propil)-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere dietilico e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 101°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}N_2O_2 = 348,449$:

C, 75,83; H, 6,94; N, 8,04 (%)

trovato: C, 75,95; H, 6,99; N, 7,95 (%)

Maleato di 2-(3-morfolinopropil)-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Lamelle incolori aventi un punto di fusione di 192°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 = 464,523$:

C, 67,23; H, 6,08; N, 6,03 (%)

trovato: C, 67,41; H, 6,15; N, 5,90 (%)

Bromidrato di 2-(3-morfolinopropil)-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere di petrolio. Aghi incolori aventi un punto di fusione superiore a 290°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}N_2O_2 \cdot HBr = 429,366$:

C, 61,54; H, 5,87; N, 6,52 (%)

trovato: C, 61,63; H, 5,89; N, 6,44 (%)

Esempio 10

2{3-(4-metilpiperazin-1-il)propil}-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere dietilico e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 116°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{23}H_{27}N_3O = 361,491$:

C, 76,42; H, 7,53; N, 11,62 (%)

trovato: C, 76,49; H, 7,50; N, 11,63 (%)

Esempio 11

2-[3-{4-(2-idrossietil)-piperazin-1-il}-propil]-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etilacetato e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 131°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{24}H_{29}N_3O_2 = 391,518$:

C, 73,63; H, 7,47; N, 10,73 (%)

trovato: C, 73,56; H, 7,49; N, 10,72 (%)

Dimaleato di 2-[3-{4-(2-idrossietil)piperazin-1-il}-propil]4-fenil-1-(2H)isochinolone. Ricristallizzato da etanolo. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 192°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{24}H_{29}N_3O_2 \cdot (C_4H_4O_4)_2 = 623,666$:

C, 61,63; H, 5,98; N, 6,74 (%)

trovato: C, 61,83; H, 6,02; N, 6,63 (%)

Esempio 12

Bromidrato di 2-(3-N-isopropilamminopropil)-4-fenil-1-(2H)isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere di petrolio. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 139°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{24}N_2O \cdot HBr = 401,355$:

C, 62,85; H, 6,28; N, 6,98 (%)

trovato: C, 62,89; H, 6,35; N, 6,96 (%)

Esempio 13

2-(2-N,N-dimetilamminopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di n-esano. Flocchi incolori aventi un punto di fusione di 107°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{20}H_{22}N_2O = 306,411$:

C, 78,40; H, 7,24; N, 9,14 (%)

trovato: C, 78,51; H, 7,30; N, 9,00 (%)

Maleato di 2-(2-N,N-dimetilamminopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 139°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{20}H_{22}N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 422,485$:

C, 68,23; H, 6,20; N, 6,63 (%)

trovato: C, 68,35; H, 6,26; N, 6,69 (%)

Esempio 14

Maleato di 2-(3-N,N-dimetilammino-2-metilpropil)-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 174°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{24}N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 436,512$
C, 68,79; H, 6,47; N, 6,42 (%)

trovato: C, 68,74; H, 6,56; N, 6,29 (%)

Esempio 15

2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-7-metossi-4-(p-metossifenil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere dietilico e di etere di petrolio. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 74°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{26}N_2O_3 = 366,464$:
C, 72,11; H, 7,15; N, 7,64 (%)

trovato: C, 72,25; H, 7,15; N, 7,54 (%)

Maleato di 2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-7-metossi-4-(p-metossifenil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 146 °C.

Analisi elementare:

calcolato per: $C_{22}H_{26}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4 = 482,538$:

C, 64,72; H, 6,27; N, 5,81 (%).

trovato: C, 64,86; H, 6,15; N, 5,90 (%)

Esempio 16

4-ciano-2-(2-N,N-dietilamminoetil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da ligroina. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 90°C.

Analisi elementare:

calcolato per: $C_{16}H_{19}N_3O = 269,349$:

C, 71,35; H, 7,11; N, 15,60 (%)

trovato: C, 71,29; H, 7,16; N, 15,52 (%)

Maleato di 4-ciano-2-(2-N,N-dietilamminoetil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 145°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{16}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4 = 385,423$:

C, 62,33; H, 6,02; N, 10,90 (%)

trovato: C, 62,20; H, 5,89; N, 10,85 (%)

Esempio 17

4-ciano-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-1(2H)-isochinolone monoidrato. Ricristallizzato da etere di petrolio. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 60°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{15}H_{17}N_3O \cdot H_2O = 273,338$:

C, 65,91; H, 7,01; N, 15,37 (%)

trovato: C, 65,84; H, 6,85; N, 15,35 (%)

Tartrato di 4-ciano-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-1(2H)-isochinolone semiidrato. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 178°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{15}H_{17}N_3O \cdot C_4H_6O_6 \cdot 1/2 H_2O = 414,416$:

C, 55,07; H, 5,83; N, 10,14 (%)

trovato: C, 55,16; H, 5,66; N, 9,97 (%)

Esempio 18

4-ciano-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-7-metossi-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da ligroina. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 116°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{16}H_{19}N_3O_2 = 285,349$:

C, 67,35; H, 6,71; N, 14,73 (%)

trovato: C, 67,43; H, 6,75; N, 14,60 (%)

Maleato di 4-ciano-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-7-metossi-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 174°C.

Analisi elementare:

calcolato per: $C_{16}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 = 401,423$:

C, 59,84; H, 5,78; N, 10,47 (%)

trovato: C, 59,73; H, 5,76; N, 10,55 (%)

Esempio 19

Tartrato di 2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-etossicarbonil-1(2H)-isochinolone semiidrato. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 184°C (con decomposizione).

Analisi elementare:

calcolato per $C_{17}H_{22}N_2O_3 \cdot C_4H_6O_6 \cdot 1/2 H_2O$:

C, 54,42; H, 6,31; N, 6,04 (%)

trovato: C, 54,60; H, 6,25; N, 6,23 (%)

Part. 2

Esempio 20

2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-etossicarbonil-4-metossi-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etere di petrolio. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 50°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{18}H_{24}N_2O_4 = 332,403$:

C, 65,04; H, 7,28; N, 8,43 (%)

trovato: C, 65,10; H, 7,22; N, 8,43 (%)

Maleato di 2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-

Esempio 22

Ossalato di 7-cloro-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-N,N-dimetilcarbammoil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 223°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{17}H_{22}ClN_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 = 425,873$:

C, 53,59; H, 5,68; N, 9,87 (%)

trovato: C, 53,46; H, 5,62; N, 9,88 (%)

Esempio 23

7-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)-2-{3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil}-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere dietilico e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 128°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{23}H_{32}ClN_5O_2 = 445,997$:

C, 61,94; H, 7,23; N, 15,70 (%)

trovato: C, 62,06; H, 7,36; N, 15,61 (%)

Trimaleato di 7-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)-2-{3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil}-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere dietilico. Polvere cristallina incolore avente un punto di fusione di 146°C.

etossicarbonil-7-metossi-1(2H)-isochinolone semiidra-
to. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di
etere dietilico. Lamelle incolori aventi un punto
di fusione di 121°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{18}H_{24}N_2O_4 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$:

C, 57,76; H, 6,39; N, 6,12 (%)

trovato: C, 57,73; H, 6,21; N, 6,19 (%)

Esempio 21

7-cloro-4-(p-clorofenil)-2-(3-N,N-dimetilammi-
nopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da
ligroina. Prismi incolori aventi un punto di fusio-
ne di 100°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{20}H_{20}Cl_2N_2O = 375,301$:

C, 64,01; H, 5,37; N, 7,46 (%)

trovato: C, 64,20; H, 5,31; N, 7,47 (%)

Tartrato di 7-cloro-4-(p-clorofenil)-2-(3-N,N-
dimetilamminopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristal-
lizzato da una miscela di etanolo e di etere dieti-
lico. Polvere cristallina incolore avente un punto
di fusione di 192°C.

Analisi elementare

calcolato per $C_{20}H_{20}Cl_2N_2O \cdot C_4H_6O_6 = 525,390$:

C, 54,87; H, 4,99; N, 5,33 (%)

trovato: C, 54,97; H, 4,96; N, 5,46 (%)

Analisi elementare:

calcolato per $C_{23}H_{32}ClN_5O_2 \cdot 3C_4H_4O_4 = 794,219:$

C, 52,93; H, 5,58; N, 8,82 (%)

trovato: C, 52,86; H, 5,66; N, 8,70 (%)

Esempio 24

7-cloro-4-morfolinocarbonil-2-(3-morfolinpropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etilacetato e di etere di petrolio. Prismi incolore aventi un punto di fusione di 178°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{26}ClN_3O_4 = 419,912:$

C, 60,07; H, 6,24; N, 10,01 (%)

trovato: C, 60,16; H, 6,22; N, 9,83 (%)

Maleato di 7-cloro-4-morfolinocarbonil-2-(3-morfolino-propil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 178°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{26}ClN_3O_4 \cdot C_4H_4O_4 = 535,986:$

C, 56,02; H, 5,64; N, 7,84 (%)

trovato: C, 56,16; H, 5,70; N, 7,88 (%)

Esempio 25

4-carbammoil-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-1(2H)-isochinolone monoidrato. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere di petrolio. Polvere cri

stallina incolore avente un punto di fusione di 159°C
(con decomposizione).

Analisi elementare:

calcolato per $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot H_2O = 291,353$:

C, 61,84; H, 7,27; N, 14,42 (%)

trovato: C, 61,79; H, 7,30; N, 14,55 (%)

Ossalato di 4-carbammoil-2-(3-N,N-dimetilammino-
propil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una
miscela di etanolo e di etere di petrolio. Polvere
cristallina incolore avente un punto di fusione di
156°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 = 363,373$:

C, 56,19; H, 5,83; N, 11,56 (%)

trovato: C, 56,32; H, 5,72; N, 11,46 (%)

Esempio 26

Ossalato di 2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-
N,N-diethylcarbammoil-1(2H)-isochinolone. Ricristal-
lizzato da una miscela di metanolo e di etere dieti-
lico. Cristalli incolori aventi un punto di fusione
di 168°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{31}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 = 447,536$:

C, 61,73; H, 7,43; N, 9,39 (%)

trovato: C, 61,65; H, 7,49; N, 9,30 (%)

Esempio 27

Maleato di 4-n-butossi-carbonil-2-(3-N,N-dimetil-amminopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Cristalli incolori aventi un punto di fusione di 142°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{19}H_{26}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4 = 446,505$:

C, 61,87; H, 6,77; N, 6,27 (%)

trovato: C, 61,99; H, 6,76; N, 6,24 (%)

Esempio 28

Maleato di 2-(2-N,N-dietilamminoetil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 197,5°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{24}N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 436,512$:

C, 68,79; H, 6,47; N, 6,42 (%)

trovato: C, 68,93; H, 6,55; N, 6,39 (%)

Esempio 29

4-fenil-2-(2-pirrolidinoetil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etilacetato e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 131,5°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{22}N_2O = 318,422$:

C, 79,21; H, 6,96; N, 8,80 (%)

trovato: C, 79,16; H, 7,04; N, 8,69 (%)

Maleato di 4-fenil-2-(2-pirrolidinoetil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 176,5°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{22}N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 434,496$:

C, 69,11; H, 6,03; N, 6,45 (%)

trovato: C, 69,29; H, 5,91; N, 6,55 (%)

Esempio 30

2-(2-N,N-dietilamminopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere dietilico e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 92°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{26}N_2O = 334,465$:

C, 79,01; H, 7,84; N, 8,38 (%)

trovato: C, 79,00; H, 7,69; N, 8,45 (%)

Cloridrato di 2-(2-N,N-di-etilamminopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 203°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{26}N_2O \cdot HCl = 370,926:$

C, 71,24; H, 7,34; N, 7,55 (%)

trovato C, 71,32; H, 7,31; N, 7,38 (%)

Maleato di 2-(2-N,N-dietilamminopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 142°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{26}N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 450,539:$

C, 69,31; H, 6,71; N, 6,22 (%)

trovato: C, 69,51; H, 6,78; N, 6,25 (%)

Esempio 31

2-{2-(4-metilpiperazin-1-il)-etil}-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etilacetato e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 103,5°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{25}N_3O = 347,464:$

C, 76,05; H, 7,25; N, 12,09 (%)

trovato: C, 75,92; H, 7,31; N, 11,95 (%)

Dimaleato di 2-{2-(4-metilpiperazin-1-il)-etil}-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di dimetilformammide e di metanolo. Polvere cristallina bianca avente un punto di fusione di 207°C

(con decomposizione).

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{25}N_3O \cdot 2C_4H_4O_4 = 579,612$;

C, 62,17; H, 5,74; N, 7,25 (%)

trovato: C, 62,30; H, 5,65; N, 7,10 (%)

Esempio 32

4-fenil-2-(2-pirrolidinopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere dietilico e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 84°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}N_2O = 332,449$:

C, 79,48; H, 7,28; N, 8,43 (%)

trovato: C, 79,44; H, 7,25; N, 8,41 (%)

Cloridrato di 4-fenil-2-(2-pirrolidinopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 237°C (con decomposizione).

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}N_2O \cdot HCl = 368,910$:

C, 71,63; H, 6,83; N, 7,59 (%)

trovato: C, 71,56; H, 6,90; N, 7,66 (%)

Esempio 33

Cloridrato di 4-fenil-2-(2-piperazinopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela

di etanolo e di etere dietilico. Polvere cristallina incolore avente un punto di fusione di 250°C (con decomposizione).

Analisi elementare:

calcolato per $C_{23}H_{26}N_2O \cdot HCl = 382,937:$

C, 72,14; H, 7,11; N, 7,32 (%)

trovato:

C, 72,26; H, 7,13; N, 7,20 (%)

Esempio 34

Dimaleato di 2-{2-(4-metilpiperazin-1-il)-propil}-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di dimetilformammide e di etanolo. Polvere cristallina bianca avente un punto di fusione di 189,5°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{23}H_{27}N_3O \cdot 2C_4H_4O_4 = 593,639:$

C, 62,72; H, 5,94; N, 7,08 (%)

trovato:

C, 62,93; H, 5,81; N, 7,15 (%)

Esempio 35

7-cloro-4-(p-clorofenil)-2-(2-N,N-dietilamminoetil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 90°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O = 389,328:$

C, 64,79; H, 5,70; N, 7,20 (%)

trovato:

C, 64,71; H, 5,73; N, 7,14 (%)

Maleato di 7-cloro-4-(p-clorofenil)-2-(2-N,N-dietilamminoetil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione 134°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 505,402$:

C, 59,41; H, 5,19; N, 5,54 (%)

trovato: C, 59,27; H, 5,25; N, 5,63 (%)

Esempio 36

7-cloro-4-(p-clorofenil)-2-(2-N,N-dietilamminopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 107°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O = 403,355$:

C, 65,51; H, 6,00; N, 6,95 (%)

trovato: C, 65,68; H, 6,11; N, 6,87 (%)

Cloridrato di 7-cloro-4-(p-clorofenil)-2-(2-N,N-dietilamminopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etanolo acquoso. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 195°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O \cdot HCl = 439,816$:

C, 60,08; H, 5,73; N, 6,37 (%)

trovato: C, 60,18; H, 5,62; N, 6,49 (%)

Maleato di 7-cloro-4-(p-clorofenil)-(2-N,N-dietilamminopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Polvere cristallina bianca avente un punto di fusione di 112°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 519,429$

C, 60,12; H, 5,43; N, 5,39 (%)

trovato: C, 60,06; H, 5,55; N, 5,26 (%)

Esempio 37

Maleato di 2-(2-N,N-dietilamminoetil)-7-metossi-4-(p-metossifenil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 161°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4 = 496,565$:

C, 65,31; H, 6,50; N, 5,64 (%)

trovato: C, 65,48; H, 6,48; N, 5,53 (%)

Esempio 38

2-(2-N,N-dietilamminoetil)-4-etossicarbonil-7-metossi-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 47°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{19}H_{26}N_2O_4 = 346,430$:

C, 65,88; H, 7,56; N, 8,09 (%)

trovato: C, 65,81; H, 7,62; N, 8,06 (%)

Maleato di 2-(2-N,N-dietilammino-etil)-4-etos-sicarbonil-7-metossi-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 135°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{19}H_{26}N_2O_4 \cdot C_4H_4O_4 = 462,504$:

C, 59,73; H, 6,54; N, 6,06 (%)

trovato: C, 59,90; H, 6,50; N, 6,14 (%)

Esempio 39

Cloridrato di 2-(2-N,N-dietilamminopropil)-7-metossi-4-(p-metossifenil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 244°C.

Analisi elementare

calcolato per $C_{24}H_{30}N_2O_3 \cdot HCl = 430,979$:

C, 66,89; H, 7,25; N, 6,50 (%)

trovato: C, 66,76; H, 7,28; N, 6,48 (%)

Esempio 40

2-(2-N,N-dietilamminopropil)-4-etossicarbonil-7-metossi-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 100°C.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{20}H_{28}N_2O_4 = 360,457$:

C, 66,64; H, 7,83; N, 7,77 (%)

trovato C, 66,78; H, 7,70; N, 7,65 (%)

Esempio 41

2-(2-N,N-dietilammino-1-metiletil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere dietilico e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 95°C.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{22}H_{26}N_2O = 334,465$:

C, 79,01; H, 7,84; N, 8,38 (%)

trovato C, 79,10; H, 7,90; N, 8,25 (%)

Cloridrato di 2-(2-N,N-dietilammino-1-metiletil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 198°C (con decomposizione).

Analisi elementare :

Calcolato per $C_{22}H_{26}N_2O \cdot HCl = 370,926:$

C, 71,24; H, 7,34; N, 7,55 (%)

trovato C, 71,16; H, 7,45; N, 7,60 (%)

Esempio 42

4-ciano-2-(2-N,N-dietilamminopropil)-1(2H)-iso-
chinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere
dietilico e di etere di petrolio. Prismi incolori
aventi un punto di fusione di 93°C.

Analisi elementare :

Calcolato per $C_{17}H_{21}N_3O = 283,376:$

C, 72,06; H, 7,47; N, 14,83 (%)

trovato C, 71,91; H, 7,55; N, 14,79 (%)

Maleato di 4-ciano-2-(2-N,N-dietilamminopropil)-
1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela
di metanolo e di etere dietilico. Prismi incolori
aventi un punto di fusione di 148°C.

Analisi elementare :

Calcolato per $C_{17}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4 = 399,451:$

C, 63,15; H, 6,31; N, 10,52 (%)

C, 63,31; H, 6,22; N, 10,44

Esempio 43

4-ciano-2-(2-N,N-dimetilamminopropil)-1(2H)-iso-
chinolone. Ricristallizzato da una miscela di etil-
acetato e di etere di petrolio. Prismi incolori aven

ti un punto di fusione di 141°C.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{15}H_{17}N_3O = 255,322$:

C, 70,56; H, 6,71; N, 16,46 (%)

trovato C, 70,44; H, 6,71; N, 16,59 (%)

Maleato di 4-ciano-2-(2-N,N-dimetilamminopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere dietilico. Polvere cristallina bianca avente un punto di fusione di 177°C.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{15}H_{17}N_3O \cdot C_4H_4O_4 = 371,396$:

C, 61,45; H, 5,70; N, 11,31 (%)

C, 61,61; H, 5,78; N, 11,33 (%)

Esempio 44

Maleato di 2-(2-N,N-dietilamminopropil)-4-fenil-7-metossi-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etilacetato e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 98°C.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{23}H_{28}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 = 480,560$:

C, 67,48; H, 6,71; N, 5,83 (%)

trovato C, 67,31; H, 6,66; N, 5,88 (%)

Esempio 45

Cloridrato di 4-(p-metossifenil)-2-(2-N,N-dietilamminoetil)-1(2H)-isochinolone semiidrato. Ricristal

lizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico.
Aghi bianchi aventi un punto di fusione di 193°C.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{22}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O = 395,933$:

C, 66,74; H, 7,13; N, 7,07 (%)

trovato C, 66,74; H, 6,91; N, 7,18 (%)

Esempio 46

Cloridrato di 4-(p-clorofenil)-2-(2-N,N-dietilaminoetil)-1(2H)-isochinolone semiidrato. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Polvere cristallina bianca avente un punto di fusione di 194°C.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{21}H_{23}ClN_2O \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O = 400,343$:

C, 63,00; H, 6,29; N, 7,00 (%)

trovato C, 62,97; H, 6,17; N, 7,30 (%)

Le attività farmacologiche, la tossicità acuta e preparati farmaceutici di tipici esempi dei composti della presente invenzione aventi la formula

la (I) sono illustrati in appresso, in confronto a composti noti tipici.

Composti di saggio

Composto A: Tartrato di 2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone (preparato secondo l'esempio 1)

Composto B: Cloridrato di 2-(2-N,N-dimetilamminoetil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone (preparato secondo l'esempio 6)

Composto C: Tartrato di 4-ciano-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-1-(2H)-isochinolone semidrato (preparato secondo l'esempio 17)

Composto D: Maleato di 2-(2-N,N-dimetilamminopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone (preparato secondo l'esempio 13).

Attività analgesica

Secondo il metodo di stiramento con acido acetico, descritto da Koster e collaboratori [Fred.Pro., 18, 412 (1959)], il composto A è stato somministrato per via orale a topi maschi ddy (peso corporeo 20 fino a 25 g) fatti digiunare per una notte prima del saggio. Un'ora dopo la somministrazione del composto A, è stata somministrata per via intraperitoneale una soluzione acquosa a 0,6% di acido acetico, in una dose di 0,35 ml per topo, e lo stira

mento dei topi è stato osservato 10 minuti dopo la somministrazione della soluzione di acido acetico per un periodo di 10 minuti, ed è stata calcolata la inibizione percentuale.

I risultati ottenuti sono mostrati nella tabella 1 che segue. Questi risultati indicano chiaramente che il composto A inibisce la reazione di dolore indotta dalla iniezione di acido acetico, nelle dosi di 50 e 100 mg/kg di composto A, a seconda del livello di dose.

Tabella 1

<u>Attività analgesica</u>				
Composto	Dose (mg/kg)	Numero di animali	Numero di stimolanti	Inibizione percentuale (%)
Controllo		8	36,5±6,5	
Composto A	25	8	33,8±8,2	
Composto A	50	8	16,9±4,8*	53,7
Composto A	100	8	10,0±2,8**	72,6

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Attività anti-reserpina (attività anti-depressiva)

Reserpina è stata somministrata per via sottocutanea a topi maschi ddy (peso corporeo 25 fino a 30 g) in una dose di 2 mg/kg e, dopo digiuno per 18 ore, la reserpina viene di nuovo somministrata

ta per via sottocutanea in una dose di 2 mg/kg. 5 ore dopo la seconda somministrazione di reserpina, i topi che indicano una diminuzione costante nella temperatura corporea vengono selezionati, e ad essi viene somministrato per via orale il composto di saggio (composto C), misurando poi la temperatura rettale dei topi ad intervalli di 1 ora.

I risultati ottenuti sono mostrati nella figura 1(a) e nella figura 1(b). Questi risultati indicano che il composto C, in una dose di 50 e 100 mg/kg, aumenta significativamente la temperatura rettale che è stata diminuita dal pretrattamento con reserpina.

In questo procedimento imipramina (10, 11-diidro-N,N-dimetil-5H-dibenz[b,f]-azepin-5-propanammina) e amitriptilina [3-(10,11-diidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclopten-5-iliden)-N,N-dimetil-1-propanammina] vengono usati per confronto come esempi tipici di composti noti, e i risultati ottenuti sono mostrati nella figura 1(a).

Attività anti-istaminica ed anticolinergica

Lo ileo di porcellini d'India (peso corporeo 100 fino a 400 g) è stato estratto e sospeso in un tubo di Magnus contenente soluzione di Tyrode (satura con ossigeno) a 31°C, e si è determinata l'attività inibitoria dei composti di saggio sul

la contrazione indotta da somministrazione di istamina o di acetilcolina. Il trattamento con i composti di saggio è stato condotto per 30 secondi prima di indurre la contrazione.

I risultati ottenuti sono mostrati nella figura 2(a) e nella figura 2(b) per il composto A, nella figura 3(a) e nella figura 3(b) per il composto B, e nella figura 4(a) e nella figura 4(b) per il composto C. Come è evidente da queste figure, i composti A, B e C spostano verso destra nelle figure, parallelamente, la curva di contrazione indotta da istamina, determinata nell'ileo di porcellini d'India. Ciò indica che i composti A, B e C posseggono una specifica attività anti-istaminica. Inoltre si è trovato che i composti A e B hanno una attività anticolinergica non specifica.

Attività inibitoria di secrezione gastrica

Il piloro di ratti maschi Wuster (peso corporeo 180 fino a 200 g), fatti digiunare per 24 ore, è stato legato in anestesia sotto etere e, subito dopo, nel duodeno è stato somministrato il composto di saggio. Quattro ore dopo somministrazione, lo stomaco è stato estratto, ed il succo gastrico è stato raccolto e centrifugato a 3000 giri/minuto per 15 minuti. La quantità di succo gastrico,

Tabella 5

Tossicità Acuta

<u>Composto</u>	<u>LD₅₀ (mg/kg)</u>
Composto A	662
Composto B	195
Composto C	699
Composto D	505

Esempi di preparazione

1) Granuli

Composto A	200 mg
Lattosio	500 mg
Amido di granturco	280 mg
Idrossipropilcellulosa	<u>20 mg</u>
1,000 mg per pacco.	

Il preparato in granuli viene ottenuto in maniera convenzionale impiegando la detta formulazione.

2) Compresse

Composto B	100 mg
Lattosio	85 mg
Cellulosa cristallina	50 mg
Idrossipropilcellulosa	30 mg
Talco	4 mg
Stearato di magnesio	<u>1 mg</u>
270 mg per compressa.	

La preparazione delle compresse viene ottenuta

Attività anti-ulcera

i) Ulcera da "stress"

Il composto di saggio è stato somministrato per via orale/^a ratti maschi Wister (peso corporeo 200 fino a 230 g) e poi/ⁱ ratti sono stati legati con filo di acciaio e immersi in acqua a 23°C in un recipiente fino a livello dello xifisterno del ratto. Dopo aver lasciato/ⁱ ratti per 7 ore in acqua, i ratti sono stati sacrificati ed è stato estratto lo stomaco. 10 ml di una soluzione di formalina ad 1% sono stati iniettati nella cavità dello stomaco e lo stomaco è stato immerso in una soluzione di formalina a 1% per 15 minuti fino a semindurire lo stomaco. Lo stomaco è stato tagliato lungo la sua curvatura maggiore ed è stata osservata l'ulcera generata nella porzione del corpo del ventricolo. I risultati ottenuti sono mostrati nella tabella 3 che segue. Come è evidente dai risultati, il composto A inibisce la generazione di ulcera provocata da "stress" di vincolo con immersione in acqua, nella dose di 25, 50 e 100 mg indipendenza dalla dose.

il valore pH e il grado di secrezione acida sono stati determinati rispetto al materiale galleggiante.

I risultati ottenuti sono mostrati nella ta
bella 2 che segue. Come è evidente dai risultati,
i composti A e C riducono la quantità di succo ga
strico e di secrezione acida ed aumentano il va
lore pH.

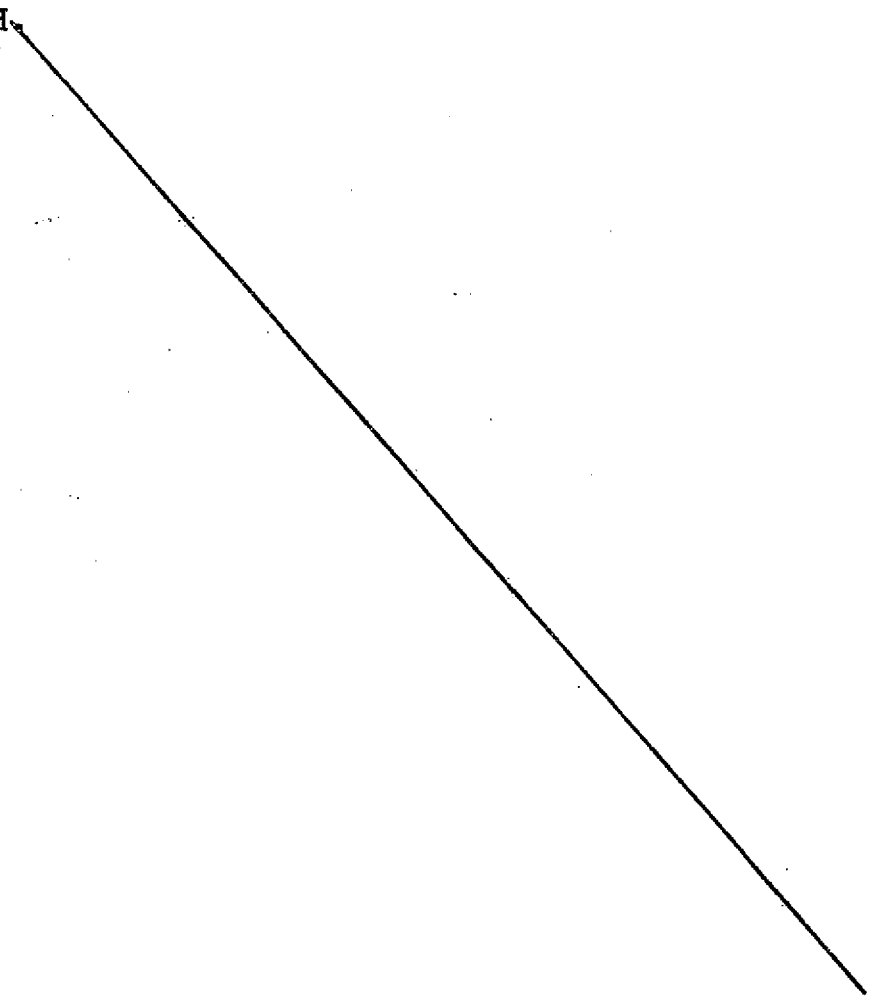


Tabella 2

Attività inibitoria sulla secrezione gastrica

Composto	Dose (mg/kg)	Numero di ratti	Quantità di suc- co gastrico (ml)	Valore pH	Quantità di secre- zione (μ Eq.)
Controllo		9	2,51 $\pm$ 0,32	1,71 $\pm$ 0,11	184 $\pm$ 27,2
Composto A	100	10	0,53 $\pm$ 0,12**	3,06 $\pm$ 0,44*	222 $\pm$ 5,9**
Composto C	100	10	1,85 $\pm$ 0,35	1,88 $\pm$ 0,10	72 $\pm$ 5,3**
Atropina	5	10	0,90 $\pm$ 0,09**	2,22 $\pm$ 0,25	57 $\pm$ 6,0**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Tabella 3

Attività anti-ulcera (da "stress")

Composto	Dose (mg/kg)	Numero di rat ti	Indice di ul cera (mm)	Inibizione percentuale (%)
Controllo		6	75,8	
Composto A	25	6	58,0	23,5
Composto A	50	6	48,2	36,4
Composto A	100	6	25,3	66,0
Sulpiride*	100	6	71,0	-
Atropina	5	6	5,3	93,0

* 5-(amminosolfonil)-N¹{(1-etil-2-pirrolidinil)-metil}-2-metossibenzammide.

ii) Ulcera da indometacina

Una sospensione di indometacina in carbossimetilcellulosa a 0,25% viene somministrata per via sottocutanea ad una dose di 20 mg/kg a ratti maschi Wister (peso corporeo 125-150 g), fatti digiunare per 24 ore. Il composto di saggio è stato somministrato per via orale 30 minuti prima della somministrazione di indometacina. Sette ore dopo la somministrazione di indometacina, i ratti sono stati sacrificati mediante dislocazione del collo, ed è stato estratto lo stomaco. Nella cavità dello stomaco sono stati iniettati 7,5 ml di soluzione di formalina ad 1%, e lo stomaco è stato indurito. Si è poi

osservata l'ulcera di tipo lineare, generata nella membrana della mucosa dello stomaco.

I risultati ottenuti sono mostrati nella tabella 4. Come è evidente dai risultati, i composti B e D inibiscono l'ulcera indotta da indometacina ad una dose di 50 mg/kg.

Tabella 4

Attività anti-ulcera (indometacina)

Composto	Dose (mg/kg)	Numero di rat ti	Grado di ulcera (mm)	Inibizione percentuale (%)
Controllo		8	15,4	
Composto B	50	8	6,0	61,0
Composto D	50	8	4,1	73,0
Sucralfato*	300	8	2,9	81,1

*) Sucralfato = solfato basico di alluminio e saccarosio.

Tossicità acuta

Il composto di saggio è stato somministrato a topi maschi ddy (peso corporeo 20 fino a 25 g), fatti digiunare per una notte prima della somministrazione. Dopo somministrazione, sono state osservate le condizioni generali dei topi per sette giorni, ed è stata determinata la dose letale 50%, LD₅₀ (mg/kg). I risultati ottenuti sono mostrati nella tabella 5 che segue.

in maniera convenzionale impiegando la detta formula_ zione.

3) Capsule

Composto C	200 mg
Lattosio	100 mg
Cellulosa cristallina	18 mg
Stearato di magnesio	<u>2 mg</u>
	400 mg per capsula.

La preparazione delle capsule è stata ottenu_ ta in maniera convenzionale impiegando la detta formulazione.

Come descritto in precedenza, taluni dei mate_ riali di partenza aventi la formula (II) sono compo_ sti nuovi. Le preparazioni di esempi tipici dei nuo_ vi materiali di partenza sono descritte negli esem_ pi di riferimento che seguono.

Esempio di riferimento 1

20 g di etilacetato di p-clorofenile, 10 g di etossido di sodio e 15 g di etilformiato vengono aggiunti in questo ordine a 200 ml di etere dieti_ lico e la miscela viene agitata per 16 ore a tempe_ ratura ambiente. Poi alla miscela di reazione si aggiunge acqua in una quantità eguale a quella del_ la miscela di reazione e, dopo scuotimento a fondo, lo strato acquoso viene separato. Lo strato acquoso

viene neutralizzato con acido cloridrico 2*n* e la sostanza oleosa liberata viene estratta con diclorometano. L'estratto viene lavato con acqua ed il solvente viene distillato in modo da ottenere 14,2 g di etilacetato di p-clorofenil-(α -formile) avente un punto di fusione di 50°C.

Successivamente, 14,2 g di etilacetato di p-clorofenil-(α -formile) e 6,5 g di uretano vengono aggiunti a 50 ml di toluolo contenente 0,3 ml di acido solforico concentrato, e la miscela viene riscaldata a riflusso distillando l'acqua che si forma durante la reazione, finchè non distilla via acqua ulteriore. Successivamente, il solvente viene distillato ed il residuo viene estratto con etere dietilico mentre è caldo. Il solvente viene distillato dall'estratto in modo da ottenere 13,7 g di etilacetato di p-clorofenil-(α -etossicarbonil)-amminometilene) avente un punto di fusione di 72°C.

Poi a 50 ml di etere difenilico si aggiungono 13,7 g di etilacetato di p-clorofenil-(α -etossicarbonilamminometilene) e la miscela viene riscaldata a riflusso per 3 ore. Dopo raffreddamento, alla miscela di reazione si aggiungono benzolo ed etere di petrolio, ed i cristalli precipitati vengono separati per filtrazione e ricristallizzati

da una miscela di dimetilformammide e di etanolo in modo da ottenere 7 g di 7-cloro-4-etossi-carbonil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 243°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{12}H_{10}ClNO_3 = 251,671$:

C, 57,27; H, 4,01; N, 5,57 (%)

trovato C, 57,36; H, 4,05; N, 5,53 (%)

Esempio di riferimento 2

Il procedimento descritto nell'esempio di riferimento 1 viene ripetuto ma impiegando etilacetato di p-metossifenile come materiale di partenza invece di etilacetato di p-clorofenile, ed i cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di dimetilformammide e di etanolo in modo da ottenere 4-etossicarbonil-7-metossi-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 191°C, sotto forma di prismi incolori. Resa: 64%.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{13}H_{13}NO_4 = 247,253$:

C 63,15; H, 5,30; N, 5,66 (%)

trovato C 63,27; H, 5,28; N, 5,72 (%)

Esempio di riferimento 3

Il procedimento descritto nell'esempio di riferimento 1 viene ripetuto impiegando p-metossiacce

Port. 3

tonile come materiale di partenza invece di fenil-acetato di p-clorofenile, ed i risultanti cristalli vengono ricristallizzati da una miscela di dimetilformamide e di etanolo in modo da ottenere 4-ciano-7-metossi-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 264°C. Resa : 58%.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{11}H_8N_2O_2 = 200,199$:

C, 66,00; H, 4,03; N, 13,99 (%)

trovato C, 66,16; H, 4,20; N, 13,88 (%)

Esempio di riferimento 4

Un miscuglio di 19 g di 4-carbossi-1(2H)-isochinolone, 10 ml di acido solforico concentrato ed un litro di n-butanolo, viene riscaldato a riflusso per 20 ore. Il solvente viene distillato e al residuo si aggiunge etere di petrolio, dopo di che si lascia in riposo la miscela. La sostanza solidificata viene separata per filtrazione e ricristallizzata da una miscela di n-butanolo e di etere di petrolio in modo da ottenere 17 g di 4-n-butossicarbonil-1(2H)-isochinolone sotto forma di aghi incolori aventi un punto di fusione di 170°C.

Analisi elementare:

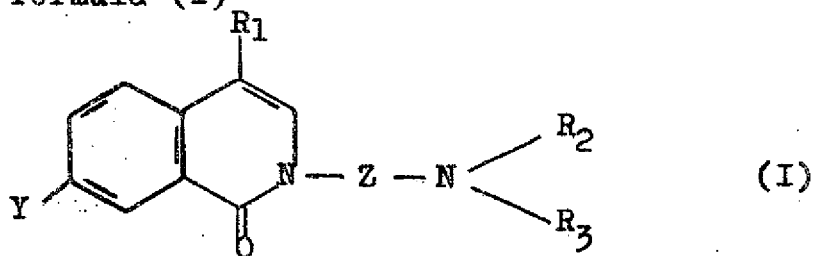
Calcolato per $C_{14}H_{15}NO_3 = 245,281$:

C, 68,56; H, 6,16; N, 5,71 (%)

trovato C, 68,62; H, 6,11; N, 5,58 (%).

RIVENDICAZIONI

1. Composti 1(2H)-isochinolonici, rappresentati dalla formula (I)



in cui Y rappresenta idrogeno, cloro od un metossi-gruppo, Z rappresenta un gruppo idrocarburico alifatico saturo, bivalente, lineare o ramificato, avente 2-4 atomi di carbonio, R_1 rappresenta un ciano-gruppo, un gruppo inf.alcossi-carbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo carbammoilico N-sostituito, un gruppo fenilico od un gruppo fenilico sostituito, R_2 rappresenta idrogeno od un gruppo inf.alchilico, R_3 rappresenta un gruppo inf.alchilico, oppure R_2 ed R_3 ,insieme con l'atomo di azoto al quale essi sono attaccati, possono formare un gruppo eterociclico, ed i loro sali di addizione con acidi.

2. 2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone od i suoi sali di addizione con acidi secondo la rivendicazione 1.

3.2-(2-N,N-dimetilamminoetil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone e i suoi sali di addizione con acidi

secondo la rivendicazione 1.

4. 4-ciano-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-1(2H)-
isochinolone ed i suoi sali di addizione con acidi
secondo la rivendicazione 1.

5. 2-(2-N,N-dimetilamminopropil)-4-fenil-1(2H)-
isochinolone ed i suoi sali di addizione con acidi
secondo la rivendicazione 1.

p.p. 1. MARUKO SEIYAKU CO., LTD.

2. TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
CAVATTORE, DE BENEDETTI, OSIMMO, SALE S.p.A.



L'Ufficio di Commercio e Artigianato

ALLEGATO A

Rettifiche alla descrizione della domanda di brevetto
n° 49519A/80 a nome di Maruko Seiyaku CO. Ltd.-

Taiho Pharmaceutical Co. Ltd. contenute in n° 4 po-
stille, richieste con istanza depositata il 30 GEN. 1981

Postilla 1: a pagina 4 linea 16: anzichè "tilpiperidi-
no" scrivere "tilpiperazino"

Postilla 2: a pagina 39, linea 12: anzichè "H₂O:" scri-
vere "H₂O=463,473:"

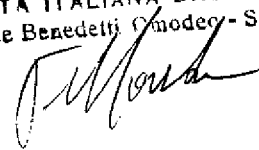
Postilla 3: a pagina 68, ultima riga: anzichè "p-metos-
siace" scrivere "O-metossifenilace"

Postilla 4: a pagina 69 riga 1: anzichè "tonile" scri-
vere "tonitrile".

p.p. Maruko Seiyaku Co., Ltd.

Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti, Omodeo - Salè s.a.s.





Roma, 30 gennaio 1981

CG/82000

AL MINISTERO INDUSTRIA, COMMERCIO E ARTIGIANATO

UFFICIO CENTRALE BREVETTI - ROMA

Oggetto: domanda di brevetto per invenzione industriale

n. 49519A/80 del 19 agosto 1980 a nome di

MARUKO SEIYAKU CO., LTD. e TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Istanza di rettifiche.

Per la domanda in oggetto, indicata la scrivente, per incarico della Richiedente, fa istanza ai sensi dell'articolo 26 del R.D. n. 344/1940 così come modificato dall'articolo 49 del D.P.R. n. 338/1979 affinché vengano apportate le rettifiche alla descrizione indicate negli allegati.

Si precisa in proposito che tali rettifiche non alterano l'oggetto dell'invenzione come originariamente descritto nella domanda.

A tale scopo si allegano:

- 1.- due copie delle pagine della descrizione originale che necessitano di rettifiche, nelle quali sono riportati i rinvii alle singole postille;
- 2.- due copie delle postille numerate (allegato A).

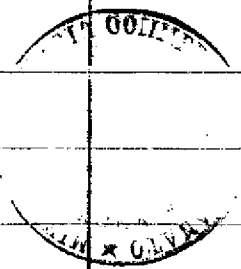
Con osservanza

SOCIETA' ITALIANA BREVETTI S.p.A.

R. 10/10

[Handwritten signature]

*all
p*



ro bivalente, lineare o ramificato" come qui usato indica un gruppo alchilenico avente 2-4 atomi di carbonio, il quale può essere sostituito con un gruppo alchilico avente 1-4 atomi di carbonio, per esempio un gruppo etilenico, trimetilenico, metil-etilenico, metiltrimetilenico e simili.

Il termine "gruppo inf.alcossicarbonilico" come qui usato significa un gruppo alcossicarbonilico avente 1-4 atomi di carbonio nella parte alcossi, come un gruppo metossicarbonilico, etossicarbonilico, propossi-carbonilico, butossicarbonilico e simili.

Il termine "gruppo carbammoilico N-sostituito" come qui usato significa un gruppo N-alchilcarbammoilico, N,N-dialchil-carbammoilico, in cui ciascun gruppo alchilico ha 1-4 atomi di carbonio, un gruppo 4-me-
tilpiperidino-carbonilico, un gruppo morfolino-carbonilico e simili.

30 GEN. 1981
Peshilla 1
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo - Salè s.a.s.

Il termine "gruppo fenilico sostituito" come qui usato indica un gruppo alogenofenilico come ad esempio p-clorofenilico, od un gruppo alcossifenilico avente 1-4 atomi di carbonio nel gruppo alcossi, per esempio un gruppo p-metossifenilico.

Il termine "gruppo inf.alchilico" come qui usato indica un gruppo alchilico lineare o ramificato avente 1-4 atomi di carbonio, come metile, etile, n-propil-

Analisi elementare:

calcolato per: $C_{16}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 = 401,423$:

C, 59,84; H, 5,78; N, 10,47 (%)

trovato: C, 59,73; H, 5,76; N, 10,55 (%)

Esempio 19

Tartrato di 2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-etossicarbonil-1(2H)-isochinolone semiidrato. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 184°C (con decomposizione).

30 GEN. 1951

Analisi elementare:

calcolato per $C_{17}H_{22}N_2O_3 \cdot C_4H_6O_6 \cdot 1/2 H_2O$ ✓

Posh/la 2

C, 54,42; H, 6,31; N, 6,04 SOCIETÀ ITALIANA ER...

Cavatoni de Benedetti Omodeo - Salè s.a.s.

trovato: C, 54,60; H, 6,25; N, 6,23 (%)

12

Esempio 20

2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-etossicarbonil-4-metossi-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etere di petrolio. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 50°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{18}H_{24}N_2O_4 = 332,403$:

C, 65,04; H, 7,28; N, 8,43 (%)

trovato: C, 65,10; H, 7,22; N, 8,43 (%)

Maleato di 2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-

da una miscela di dimetilformammide e di etanolo in modo da ottenere 7 g di 7-cloro-4-etossi-carbonil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 243°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{12}H_{10}ClNO_3 = 251,671$:
C, 57,27; H, 4,01; N, 5,57 (%)
trovato C, 57,36; H, 4,05; N, 5,53 (%)

Esempio di riferimento 2

Il procedimento descritto nell'esempio di riferimento 1 viene ripetuto ma impiegando etilacetato di p-metossifenile come materiale di partenza invece di etilacetato di p-clorofenile, ed i cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di dimetilformammide e di etanolo in modo da ottenere 4-etossicarbonil-7-metossi-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 191°C, sotto forma di prismi incolori. Resa: 64%.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{13}H_{13}NO_4 = 247,253$:
C 63,15; H, 5,30; N, 5,66 (%)
trovato C 63,27; H, 5,28; N, 5,72 (%)

30 GEN. 1981

Esempio di riferimento 3

Il procedimento descritto nell'esempio di riferimento 1 viene ripetuto impiegando p-metossiacetato

→ *pagina 3*

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavaltoni, de Benedetti Omodeo - Salè s.a.s.

12

30 351 21

tonile[✓] come materiale di partenza invece di fenil-ace ^{Pashke 4}
tato di p-clorofenile, ed i risultanti cristalli ¹²
sono ricristallizzati da una miscela di dimetilfor
mammide e di etanolo in modo da ottenere 4-ciano-7-
metossi-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusio
ne di 264°C. Resa : 58%.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{11}H_8N_2O_2 = 200,199$:

C, 66,00; H, 4,03; N, 13,99 (%)

trovato C, 66,16; H, 4,20; N, 13,88 (%)

Esempio di riferimento 4

Un miscuglio di 19 g di 4-carbossi-1(2H)-iso-
chinolone, 10 ml di acido solforico concentrato ed
un litro di n-butanolo, viene riscaldato a riflusso
per 20 ore. Il solvente viene distillato e al resi
duo si aggiunge etere di petrolio, dopo di che
si lascia in riposo la miscela. La sostanza solidi
ficata viene separata per filtrazione e ricristal
lizzata da una miscela di n-butanolo e di etere di
petrolio in modo da ottenere 17 g di 4-n-butossicar
bonil-1(2H)-isochinolone sotto forma di aghi incol
ori aventi un punto di fusione di 170°C.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{14}H_{15}NO_3 = 245,281$:

C, 68,56; H, 6,16; N, 5,71 (%)

W9S19A/80

UFFICIO BREVETTI

Governo Giapponese

Si certifica che l'annessa è una copia fedele della domanda come depositata in questo Ufficio.

Data della domanda: 21 agosto 1979

Numero della domanda: domanda di brevetto No. 54-105497

Richiedente: Maruko Seiyaku Co., Ltd.

F.to Yoshio Kawahara

Direttore Generale

dell'Ufficio Brevetti

Cert. 55-16999

Data: 10 Luglio 1980

.....

Domanda di Brevetto

21 Agosto 1979

A1: Direttore Generale dell'Ufficio Brevetti:

Yoshio Kawahara, Esq.

1. Titolo dell'invenzione:

DERIVATI 1(2H)-ISOCHINOLONICI E LORO SALI DI ADDIZIONE
CON ACIDI

2. Inventore

No. 30, Nikko-cho 2-chome, Gifu-shi, Gifu, Japan

Shigeo Senda (altre quattro persone)

3. Richiedente:

No. 3, Kodama-cho 2-chome, Nishi-ku, Nagoya-shi,
Aichi, Japan

Maruko Seiyaku Co., Ltd.

Rappresentante: Shigeo Kojima (un'altra persona)

4. Agente:

Toranomon-Ishizuka Bldg., 4-8, Toranomon 1-chome,
Minato-ku, Tokyo, Japan

Tel. (503) 7285 - 6

(6247) Procuratore: Shinichi Harada

5. Lista dei documenti annessi:

(2) procura	2 copie
(3) specificazione	1 copia
(4) disegni	1 "
(5) Duplicato della domanda	1 "

6. Inventori e Richiedenti oltre quelli sopra descritti

(1) Inventori:

No. 4-114, Moriyama-cho 3-chome, Minokamo-shi, Gifu,
Japan

Osamu Ohtani

No. 21 Kita, Ooaza-kurota, Aza-nishimachi, Kisogawa-cho,
Haguri-gun, Aichi, Japan

Eiichi Katho

No. 1-167, Hiroshima Aza-marusu, Matsushige-cho,
Itano-gun, Tokushima, Japan

Hidekazu Miyake

No. 21-3, Yoshinari Aza-todoroki, Ohjin-cho, Tokushima-
shi, Tokushima, Japan

Khosuké Fujiwara

(2) Richiedente:

No. 9, Kanda Tsukasa-cho 2-chome, Chiyoda-ku,
Japan

Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

Rappresentante: Yukio Kobayashi

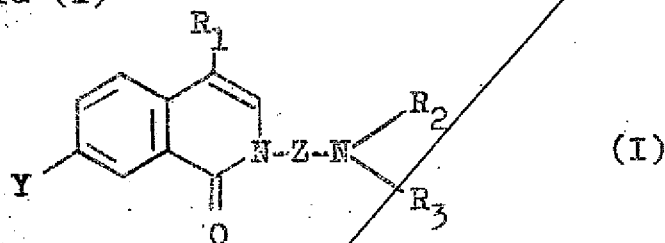
Specificazione

M-22

SIB-82000

1. Titolo dell'invenzione~~DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:~~~~DERIVATI~~~~"COMPOSTI 1(2H)-ISOCHINOLONICI E LORO SALI DI ADDI-
ZIONE CON ACIDI"~~~~della ditta giapponese: MARUKO SEIYAKU CO., LTD.~~~~con sede in: NAGOYA SHI, AICHI, Giappone;~~~~della ditta giapponese: TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.~~~~con sede in: TOKYO, Giappone~~Riassunto

Composti 1(2H)-isochinolonici rappresentati dal
la formula (I)



in cui Y rappresenta idrogeno, cloro od un metossi-
gruppo, Z rappresenta un gruppo idrocarburico alifa-
tico saturo bivalente, lineare o ramificato, avente
2-4 atomi di carbonio, R₁ rappresenta un ciano-gruppo,
un gruppo inf.alcossicarbonilico, carbammoilico, car-
bammalico N-sostituito, fenilico oppure fenilico so-
stituito, R₂ rappresenta idrogeno od un gruppo inf.-
alchilico, R₃ rappresenta un gruppo inf.alchilico, op-
~~pure R₂ ed R₃ possono formare un gruppo eterociclico~~

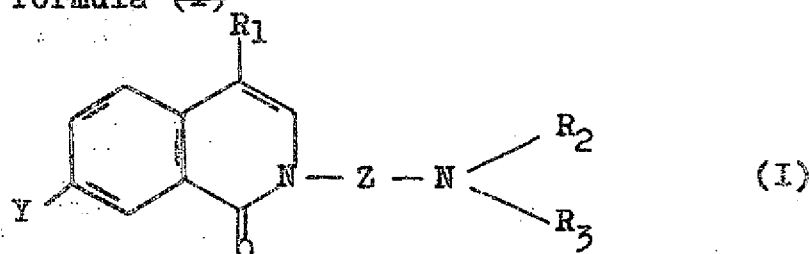
2. Campo di domanda per brevetto

~~trovato C, 68,62; H, 6,11; N, 5,58 (%).~~

RIVENDICAZIONI

Derivati

1. ~~Composti~~ ^{Derivati} 1(2H)-isochinolonici, rappresentati dalla formula (I)



in cui Y rappresenta idrogeno, cloro od un metossi-gruppo, Z rappresenta un gruppo idrocarburico alifatico saturo, bivalente, lineare o ramificato, avente 2-4 atomi di carbonio, R_1 rappresenta un ciano-gruppo, un gruppo inf.alcossi-carbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo carbammoilico N-sostituito, un gruppo fenilico od un gruppo fenilico sostituito, R_2 rappresenta idrogeno od un gruppo inf.alchilico, R_3 rappresenta un gruppo inf.alchilico, oppure R_2 ed R_3 , insieme con l'atomo di azoto al quale essi sono attaccati, possono formare (un gruppo piperidinico, un gruppo piperidinico, un gruppo 4-metilpiperazinico, (α), un gruppo eterociclico, ed i loro sali di addizione con acidi.

Derivati di

2. ~~2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-fenil-~~ ^{loro} 1(2H)-isochinolone ed i suoi sali di addizione con acidi secondo la rivendicazione 1, in cui R_1 è un gruppo fenilico ed X è idrogeno.

~~3. 2-(2-N,N-dimetilamminoesil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone e i suoi sali di addizione con acidi~~

(α) *un gruppo 4-idrossimetilpiperazinico, un gruppo morfolinico, etc.),*

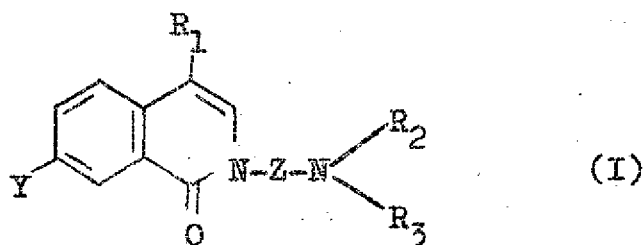
3. Spiegazione dettagliata dell'invenzione

~~la attività antistaminica e la attività anticolinergica del composto B secondo la presente invenzione;~~

~~le figure 4(a) e 4(b) sono grafici che mostrano la attività antistaminica e la attività anticolinergica del composto C secondo la presente invenzione.~~
~~La presente invenzione si riferisce a derivati~~

~~I composti 1(2H)-isochinolonici secondo la presente invenzione sono rappresentati dalla formula~~

~~(I)~~



in cui Y rappresenta idrogeno, cloro od un metossi-gruppo, Z rappresenta un gruppo idrocarburico alifatico saturo bivalente, lineare o ramificato, avente 2-4 atomi di carbonio, R₁ rappresenta un cianogruppo, un gruppo inf.alcossicarbonilico, carbammilico, carbammilico N-sostituito, fenilico oppure fenilico sostituito, R₂ rappresenta idrogeno od un gruppo inf.alchilico, R₃ rappresenta un gruppo inf.alchilico, oppure R₂ ed R₃ possono formare un gruppo eterociclico (un gruppo piperidinico, un gruppo piperidinico, un gruppo 4-metil-piperidinico, ecc.) quando presi insieme con l'atomo di azoto) a cui essi sono attaccati. Sono contemplati anche i loro sali di addizione con acidi.

Il termine "gruppo idrocarburico alifatico saturo

(*) un gruppo 4-idrossi-etil-piperidinico, un gruppo morfolinico, ecc.),

ro bivalente, ^{è preferibilmente} ~~lineare e ramificato~~ come qui usato indica un gruppo alchilenico avente 2-4 atomi di carbonio, il quale può essere sostituito con un ~~gruppo alchilico avente 1-4 atomi di carbonio, per~~ esempio un gruppo etilenico, trimetilenico, metil-etilenico, metiltrimetilenico e simili, *il*

~~Il termine "gruppo inf.alcossicarbonilico" come~~
^{è preferibilmente} ~~qui usato significa un gruppo alcossicarbonilico~~
~~avente 1-4 atomi di carbonio nella parte alcossi,~~
~~come un gruppo metossicarbonilico, stossicarbonilico~~
~~propossi-carbonilico, butossicarbonilico e simili, il~~

~~Il termine "gruppo carbammoilico N-sostituito"~~
^{è preferibilmente} ~~come qui usato significa un gruppo N-^{inf.}alchilcarbammoi-~~
~~lico, N,N-^{inf.}dialchil-carbammoilico, in cui ciascun grup-~~
~~po alchilico ha 1-4 atomi di carbonio, un gruppo 4-me-~~
~~tilpiperidino-carbonilico, un gruppo morfolino-car-~~
~~bonilico e simili, il~~

~~Il termine "gruppo fenilico sostituito" come~~
^{è preferibilmente un gruppo} ~~qui usato indica un gruppo alogenofenilico come ad~~
~~esempio p-clorofenilico, ed un gruppo alcossifenili-~~
~~co avente 1-4 atomi di carbonio nel gruppo alcossi,~~
~~per esempio un gruppo p-metossifenilico e simili, ed il~~

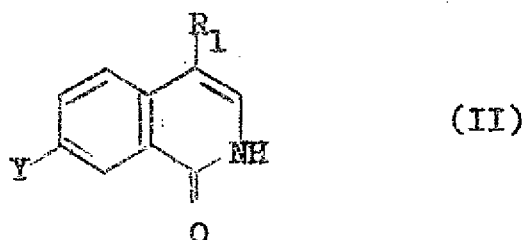
~~Il termine "gruppo inf.alchilico" ^{è preferibilmente} come qui usato~~
^{di} ~~indica un gruppo alchilico lineare e ramificato avve-~~
~~nte 1-4 atomi di carbonio, come metile, etile, n-propil-~~

le, isopropile, n-butile, sec.butile e simili.

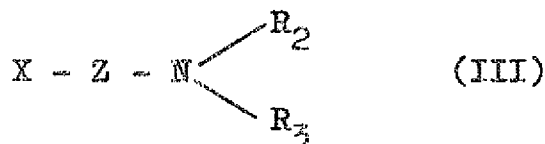
~~Esempi di gruppo eterociclico formato da R₂ ed R₃ insieme con l'atomo di azoto a cui essi sono attaccati, sono un gruppo pirrolidinico, piperidinico, 4-metilpiperazinico, 4-idrossietilpiperazinico, morfolinico ecc.~~

Inoltre, i
~~Il termine "sali di addizione con acidi" come possono essere sali~~
~~qui usato per i composti della formula (I) indica i~~
~~sali con acidi inorganici od organici~~ *fisiologica -*
~~mente accettabili, ed esempi preferiti dei sali sono~~ *e sono preferibili*
~~cloridrato, solfato, bromidrato, metansolfonato, ma-~~
~~I composti in oggetto (I) possono ottenersi con la procedura seguente. Cioè, il~~
~~leato, tartrato, citrato, lattato e simili.~~

in oggetto
~~I composti 1-(2H)-isochinolenici della formula~~
~~(I) possono venire preparati facendo reagire un~~ *ottenuti scegliendo*
~~1(2H)-isochinolone sostituito avente la~~ *representato dalla*
~~formula (II)~~



in cui Y ed R₁ sono come sopra definiti, ~~con un atomo~~ *Postilla*
~~genere amminealechilico sostituite della formula (III) e pag. 6~~



in cui X rappresenta un atomo di alogeno ~~e~~ (cloro, bromo e simili), e Z, R₂ ed R₃ sono come sopra definiti
tr. sopra cristallizzando la miscela ad 80°-140°C per 1-5 ore.

~~ti, in presenza di un catalizzatore basico.~~

~~Più in particolare, la detta reazione fra i com-
posti delle formule (II) e (III) può venire svolta
vantaggiosamente scegliendo lo 1(2H)-isochinolone so-~~

possibile di pag 5
~~stituito della formula (II) in un solvente organico
ad esempio,
come dimetilformammide, dimetilsolfossido, toluolo,
etanolo ecc, aggiungendovi un catalizzatore basico,
per esempio, carbonati alcalini come carbonato di po-
tassio, carbonato di sodio e simili, idruro di sodio,
ammide di sodio, alcossidi alcalini come (metos-
sido di sodio, etossido di sodio, terz.butoossido di
potassio e simili), facendo seguire eventualmente un
riscaldamento; poi aggiungendo alla miscela di reazio-
ne risultante ^{un}alogenuro amminoalchilico sostituito
della formula (III) e riscaldando la miscela ad una~~

~~temperatura di circa 80 fino a circa 140°C per un
periodo di circa 1 fino a 5 ore.~~

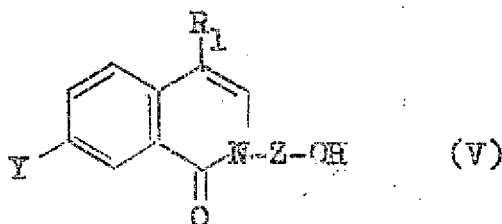
la quantità di ciascuno di
Nella detta reazione, ~~il~~ catalizzatore basico
e ~~l'~~alogenuro ammino-alchilico sostituito ^{può essere} ~~possene~~
~~venire usati in almeno una quantità equimolare rispetto
alle 1(2H)-isochinolone sostituite della formula al composto~~
(II). Inoltre, lo amminoalchilalogenuro sostituito
(III) può venire usato sotto forma di un sale con
un acido inorganico, come cloridrato e simili, ed
è richiesta una quantità corrispondente del
in tal caso ~~il~~ catalizzatore basico ~~viene usato pre-~~

~~feribilmente in quantità~~ ~~in eccesso ri-~~
spetto alla quantità equimolare rispetto al composto
(II).

La maggior parte degli alogenuri ammino-alchili
~~ei sostituiti della formula (II) sono reperibili in~~
~~commercio ma,~~ Quando i desiderati amminoalchil-aloge-
nuri non sono reperibili, i composti ^{in oggetto} della formula
(I) possono venire inoltre preparati ^{come segue.} dallo ~~1(2H)-~~ is-
~~ochinolone~~ sostituito della formula (II) attraverso
~~una via alternativa impiegando una ammina secondo i~~
~~seguenti procedimenti.~~ Vale adire, i composti ⁱⁿ della
^{oggetto} formula (I) possono venire preparati ^{risalendo} facendo reagire
il composto della formula (II) ^{ed 1-1,5 moli di} con un'idrossialchil-
^{representato} alogenuro della formula (IV)

$X - Z - OH \quad (IV)$

~~in un solvente organico quale dimetilformammide, toluolo e simili, in presenza di più di (X),~~
in cui X e Z sono come sopra definiti, ~~per produrre~~
il ~~corrispondente~~ composto 2-(idrossialchil)-1-(2H)-
^{representato} isochinolonic della formula (V)

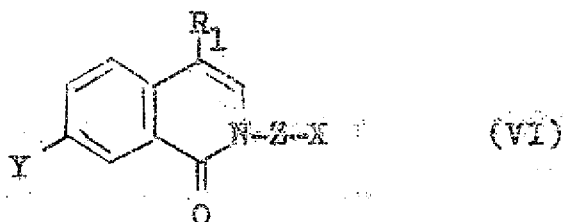


in cui Y, Z ed R_1 sono come sopra definiti, ^{risalendo e} ~~facendo~~
^{reflusso} ~~reagire~~ il composto della formula (V) con un agente
~~(cloruro di fosforo, cloruro di ossifosforo, ossidato di fosforo, azobromuro di fosforo e simili) in (X)~~
alogenante ~~per produrre un composto 2(alogenoalchil)-~~

(X) 2 moli di catalizzatore basico (carbonato di potassio, carbonato di sodio
idruro di sodio e simili) per 1-5 ore ad $80^\circ - 140^\circ C$

(X) presenza od assenza di solvente organico per 30 minuti - 2 ore

1(2H)-isochinolonico della formula (VI)



in cui Y, Z, R₁ ed X sono come sopra definiti, e ~~fa~~ ^{a refluxo} ~~rende reagire~~ il composto della formula (VI) con una ^{representato} ~~ammina~~ della formula (VII)



in cui R₂ ed R₃ sono come sopra definiti, ~~se necessario, in presenza di un~~ ^{solvente} ~~solvente~~ ^{organico}.

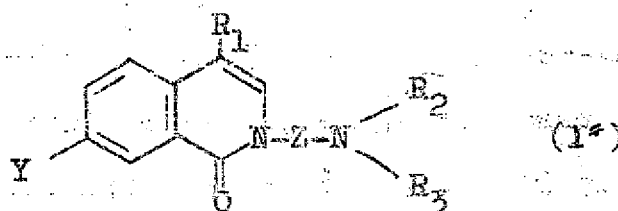
~~Nel detto procedimento alternativo, la reazione~~
fra i composti delle formula (II) e (IV) può venire
effettuata impiegando circa 1 fino a circa 1,5 moli
dell'idrossialchilalogenuro della formula (IV) per
mole del composto della formula (II) in un solvente
organico come dimetilformammide, toluolo e simili,
in presenza di una base come carbonato
di potassio, carbonato di sodio, idruro di sodio
e simili, in una quantità di almeno circa 2 moli per
mole del composto della formula (II) ad una tempera-
tura di circa 80 fino a circa 140°C per un periodo
di circa 1 fino a 5 ore.

~~La reazione del composto 2(idrossialchil)-1(2H)-~~

~~isochinolone della formula (V) così ottenuto, con~~
un agente di alogenazione, può venire effettuata me-
diante riscaldamento a riflusso in presenza ed in
assenza di un solvente organico, per un periodo di
circa 30 minuti fino a circa 2 ore. Adatti esempi
di agenti alogenanti sono cloruro di tionile, clo-
ruro di ossalile, ossicloruro di fosforo, ossibro-
muro di fosforo e simili. Gli agenti alogenanti pos-
sono venire usati in una quantità molare in eccesso
in modo da servire come solvente, ed in tal caso il
solvente organico può non venire usato. Adatti esem-
pi di solventi organici sono benzolo, tetracloruro
di carbonio ecc.

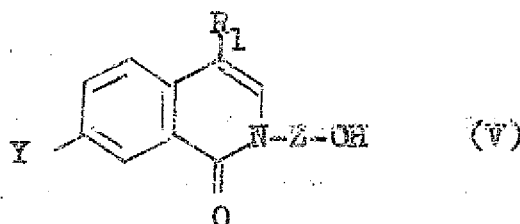
La successiva reazione del 2-(alogenoalchil)-1(2H)-
isochinolone della formula (VI) così ottenuto, con una
ammina della formula (VII), può venire effettuata ri-
~~scaldando a riflusso per un periodo di circa 1 fino~~
Nella presente invenzione l'agente alogenante può venire usato in
~~a 6 ore, eventualmente in presenza di una base~~
una quantità in eccesso così da servire come solvente ed in tal
~~inorganica come esemplificata in prese-~~
~~senza per la reazione dei composti delle formule (II)~~
~~quanto nella amminazione viene usato un solvente organico, può~~
~~e (III). La reazione può venire vantaggiosamente ef-~~
venire usato
~~fettuata impiegando un solvente organico avente un~~
punto di ebollizione superiore a quello dell'ammina
(VII) usata, per esempio xilolo, tetralina, etilben-
zolo ecc. Quando l'ammina usata ha un punto di ebolli-

zione relativamente basso, la reazione viene effet-
 tuata vantaggiosamente in un ^{hubo} recipiente di reazione
 chiuso. Per composti (I) in oggetto, composti carbammoilici possono
 anche venire preparati mediante la procedura seguente.
 (10c) I composti della formula (I), aventi in posi-
 zione 4 un gruppo carbammoilico sostituito, possono
 anche venire preparati ^{riscaldando un} facendo reagire a caldo il
 composto 4-estereo ^{representato} della formula (I')



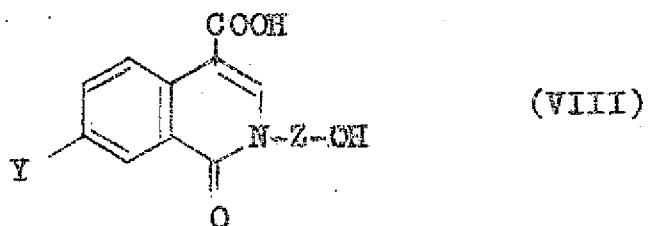
in cui R_1 è un gruppo inf.alcossicarbonilico, ed Y,
 Z, R_2 ed R_3 sono come sopra definiti, ^{al} con una ammi-
 na della formula (VII) in un solvente alcolico.

In altro modo, i composti ~~carbammolici~~ ^{dendati} della
 detta formula (I') possono venire ottenuti con le
 operazioni di idrolizzare ^{ndo} il composto 2-(idrossial-
 chil)-1(2H)-isochinolonico della formula (V)

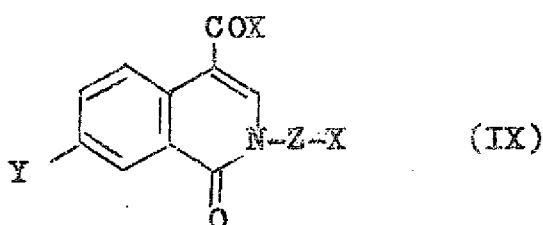


in cui R_1 rappresenta un gruppo inf.alcossicarbonili-
 co, ed Y e Z sono come sopra definiti, sciolto in un

alcool alcalino in modo da ottenere il corrispondente 4-carbossicomposto della formula (VIII)

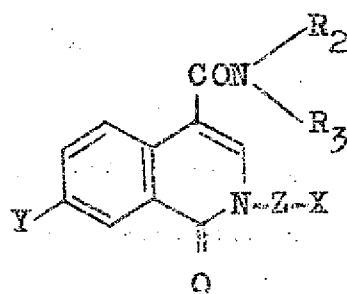


in cui Y e Z sono come sopra definiti, ~~risaldando a rifuso~~ ^{composto (VIII) ed} ~~fare reagire~~ il ~~essi risultante~~ 4-carbossicomposto con un agente alogenante ~~come~~ (cloruro di tionile, cloruro di ossa-
lile, ossicloruro di fosforo, ossibromuro di fosforo e simili), in presenza di un solvente organico come benzolo e tetracloruro di carbonio, od in assenza del solvente organico, per ~~un periodo di circa 1~~ fino a 3 ore, in modo da ottenere il corrispondente composto 4-alogenuro acido della formula (IX)



in cui X, Y e Z sono come sopra definiti, facendo reagire il ~~essi risultante~~ composto 4-alogenuro/acido (IX) con una ammina ~~della formula (VII)~~ ^{maggiore di 2 volte molar} in una quantità ~~di almeno circa 2 moli per mole del composto 4-alogenuro acido (IX)~~ in un solvente organico come benzolo, cloroformio, etere dietilico, a temperatura ambien

te (~~circa 15-30°C~~) per un ~~periodo di~~ 1 fino a 5 ore
in modo da ottenere il corrispondente composto 4-car-
representative
bammoilico dalla formula *



(X)

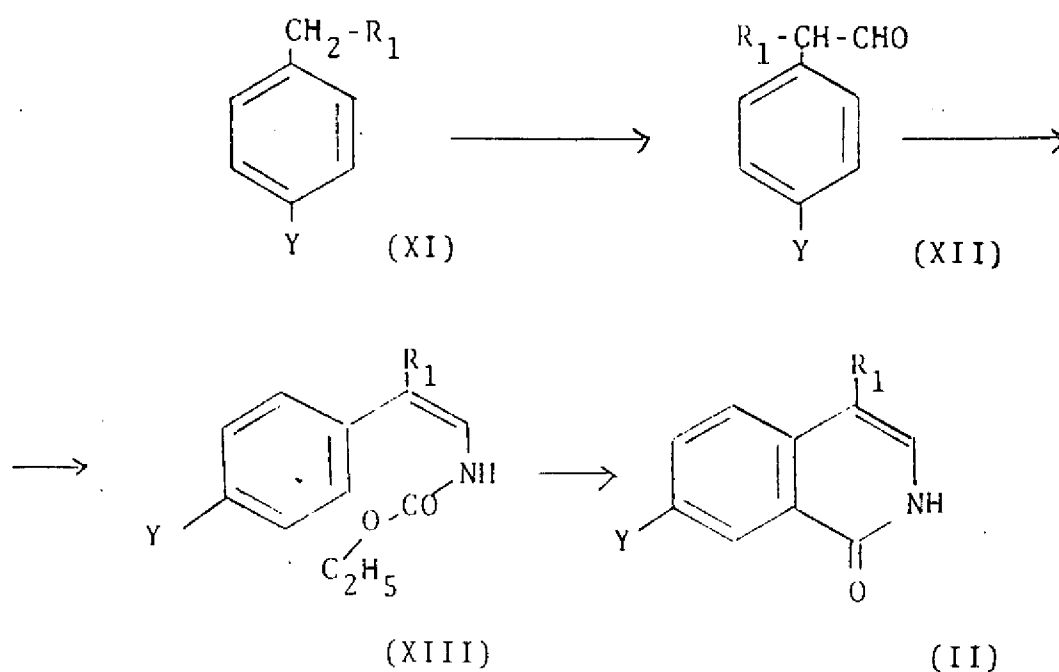
in cui X, Y, Z, R₂ ed R₃ sono come sopra definiti,
e ^{riscaldando} ~~far reagire il risultante composto 4-carbammoilico~~
~~della formula (X) con una ammina della formula (VII)~~
in un solvente organico come acetone, benzolo, to-
luolo, ~~ad una temperatura di circa 90° fino a circa~~
~~150°C per un periodo di circa 1 fino a 6 ore in me-~~
~~presenza di un catalizzatore idoneo organico.~~
~~do da ottenere il desiderato composto della formu-~~
~~la (I').~~

Quando la medesima ammina viene usata nella
ammidazione ~~del composto 4-alogenure acido (IX)~~
e nella amminazione, ~~del composto 4-carbammoilico~~
~~(X)~~, queste reazioni non vengono necessariamente
svolte in due stadi, ed il composto desiderato
~~della formula (I*)~~ può venire ottenuto in un singo-
lo stadio facendo reagire il composto ^{di cui sopra} ~~della formu-~~
~~la (IX)~~ con un eccesso della ammina della formula
(VII) secondo il procedimento sopra descritto per
la reazione fra i composti delle formula (VI) oppu-
re (X) e l'ammina (VII).

I composti in oggetto ^{della presente invenzione} ~~della formula (I)~~ ^{vengo}
no generalmente ottenuti sotto forma di base libe-
ra e, se lo si desidera, ~~la base libera può venire~~
~~facilmente convertita nei suoi~~ ^{i loro} ~~sali di addizione~~
^{possono venire facilmente ottenuti}
con acidi/mediante un convenzionale procedimento
ben noto nella tecnica, per esempio facendo reagi

re la base libera con un acido inorganico od orga
nico in un solvente come etanolo, etil-acetato, ace
tone e simili, oppure in una soluzione acida acqua
sa, a temperatura ambiente o a temperatura elevata.

I materiali di partenza della formula (II) in
cui R_1 rappresenta un ciano-gruppo od un gruppo inf.al
cossi-carbonilico ed Y rappresenta cloro od un me
tossi-gruppo, sono composti nuovi e possono venire
ottenuti secondo il seguente schema di reazione:



in cui Y è Cl oppure $-OCH_3$, ed R_1 is $-CN$, $-COOR$ ($R=CH_3$,
 C_2H_5 , C_3H_7 o C_4H_9).

Più specificamente, ^{un} ~~1 mole dell'estere inf.al~~
chilico di acido fenilacetico p-sostituito ~~della for-~~
~~mula~~ (XI) (o di un composto acetonitrilico), ~~circa~~
1 fino a 1,5 ^{volte molare} ~~moli~~ di un alcossido di sodio e ~~circa~~
1,5 fino a 3 ^{volte molare} ~~moli~~ di etilformiato vengono mescolate
in etere dietilico e la miscela viene fatta reagire
per circa 10 fino a 24 ore a temperatura ambien-
te in modo da ottenere il composto formilico ~~della~~
~~formula~~ (XII). Il ~~risultante~~ composto formilico ed
una quantità equimolare di uretano vengono riscal-
dati a riflusso in presenza ^{di} / acido solforico concen-
trato, in toluolo, per ottenere il composto etossi-
carbonil-amminico ~~della formula~~ (XIII) che vien poi
riscaldato a riflusso in etere difenilico per otte-
nere il materiale di partenza ~~della formula~~ (II).

~~Sei~~ ^{dei} ~~2~~ materiali di partenza ~~della formula~~ (II) ^{quali}
aventi un gruppo inf.alcossi-carbonilico ^{C₃-C₄} ~~di 1-4 ato-~~
~~me di carbonio~~ nella posizione 4 sono composti nuo-
vi, indipendentemente dal tipo di sostituento nella
posizione 7, e questi composti possono venire facil-
mente preparati mediante esterificazione di 4-carbos-
sicomposti oppure transesterificazione di composti
metossi- oppure etossicarbonilici. Queste reazioni
possono venire svolte impiegando un alcool deside-
rato in presenza di acido solforico concentrato, ri

scaldando a riflusso per circa 10 fino a 20 ore.

I composti in oggetto della ~~formula (I)~~ ^{della presente invenzione} /così
ottenuti esibiscono eccellenti attività analgesi
che, anti-reserpina (anti-depressive), anti-istami
niche, anti-colinergiche, inibitrici di secrezione
gastrica, e anti-ulcera, ~~in mammiferi~~ e quindi sono
utili come agenti farmaceutici.

Il livello di dosaggio dei composti della pre
sente invenzione a guisa di agenti farmaceutici va
^{in modo opportuno} ~~conformemente~~ alla gravità delle condizioni da
~~trattare~~ ^{ed} alla età dei pazienti, ~~al tipo di malattie~~
~~ed altri fattori~~, ma in generale è compresa fra
0,5 e 50 mg/kg di peso corporeo al giorno nell'adul
to, somministrati ^{dividendo} ~~come dose singola e come dose multi~~
~~pla~~ (divisa in ^{una} ~~due~~ fino a tre dosi).

I composti della ~~presente invenzione~~ possono
^{vengono} ~~venire~~ somministrati per via orale, parenterale ed
intrarettale in varie forme di dosaggio, come compres
se, capsule, granulati, polveri, iniezioni, suppo
ste, unguenti e simili.

I detti preparati vengono formulati ^{e usati} sotto for
ma di composizioni comprendenti adatti veicoli od
eccipienti mediante il procedimento generalmente
usato nel preparare composizioni farmaceutiche.

Le compresse, le capsule, i granulati, le pol

veri ecc., per una somministrazione orale possono venire preparati da eccipienti generalmente usati ~~nella tecnica~~, per esempio carbonato di calcio, fosfato di calcio, amido, saccarosio, lattosio, talco, stearato di magnesio, gelatina, polivinilpirrrolidone, gomma arabica, sorbite, cellulosa cristallina, polietilenglicole, carbossimetil-cellula, silice e simili. Inoltre compresse e granulati possono venire rivestiti secondo il metodo ben noto nella tecnica.

Le iniezioni possono essere sospensioni acquose od oleose, soluzioni oppure polveri introdotte in fiale, oppure una preparazione essiccata a congelamento la quale viene sciolta istantaneamente in un ambiente liquido poco prima dell'uso, e questi preparati possono venire ottenuti secondo il procedimento ben noto nella tecnica.

Le supposte possono contenere ben noti veicoli, ad esempio polietilenglicole, lanolina, burro di cacao, trigliceridi di acidi grassi e simili. Gli unguenti possono venire preparati da convenzionali materiali di base mediante il procedimento ben noto nella tecnica.

La presente invenzione ^è ulteriormente illustrata con maggiore dettaglio ~~dai seguenti esempi ed esen-~~ ^{dagli} ~~dei composti (2) secondo la presente invenzione e dei soggetti in attività~~ ^{di sintesi} ~~analgetiche, anti-reserpina, anti-collinergiche, inibitrici di secrezione gastrica ed anti-ulcere e tossicità acuta, nonché dagli esempi di preparazione.~~

~~ri di riferimento, ma questi non sono intesi limita
re la presente invenzione. Se non è indicato altri
menti, tutte le parti, le percentuali, i rapporti e
simili sono in peso.~~

Esempio 1

22 g di 4-fenil-1(2H)-isochinolone e 30 g di carbonato di potassio anidro vengono aggiunti a 100 ml di dimetilformammide e la miscela viene agitata per 2 ore a 120°C. Alla soluzione si aggiungono 18 g di cloruro di 3-N,N-dimetilammino-propile e la miscela viene agitata per 3 ore a 100°C. Dopo completata la reazione, il solvente viene distillato ed al residuo si aggiungono acqua e poi diclorometano, e successivamente si scuote a fondo. Lo strato di diclorometano viene separato, lavato con acqua ed essiccato su solfato sodico anidro, il solvente viene distillato ed il residuo viene ricristallizzato da ligroina per ottenere 23 g di 2-(3-N,N-dimetilammino-propil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 95°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{20}H_{22}N_2O = 306,411$:

	C, 78,40; H, 7,24; N, 9,14 (%)
trovato	C, 78,36; H, 7,32; N, 8,97 (%)

80 ml di una soluzione di 16 g di 2-(3-N,N-di-
metilammino-propil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone in
etil-acetato e 100 ml di una soluzione di 8 g di
acido tartarico in etilacetato vengono combinati
e la miscela risultante viene riscaldata agitando
per un certo tempo. Dopo aver lasciato raffreddare
la miscela, i cristalli precipitati vengono sepa-
rati per filtrazione e ricristallizzati da una misce-
la di etanolo ed etere di petrolio in modo
da ottenere 18 g di tartrato di 2-(3-N,N-dimetilam-
minopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone avente un pun-
to di fusione di 114°C, sotto forma di aghi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per	$C_{20}H_{22}N_2O \cdot C_4H_6O_6 = 456,500:$
	C, 63,15; H, 6,18; N, 6,14 (%)
trovato	C, 63,29; H, 6,23; N, 6,06 (%)

Esempio 2

Una miscela di 22,1 g di 4-fenil-1(2H)-iso-
chinolone, 20 g di carbonato di potassio anidro e
100 ml di dimetil-formammide viene agitata per 2 ore
a 100°C. Poi alla soluzione risultante si aggiunge
no 11 g di 3-cloropropanolo e la miscela viene agi-
tata a 110°C per 5 ore. Completata la reazione, il
solvente viene distillato ed il residuo viene sciol-
to in diclorometano. Alla soluzione risultante si

aggiunge acqua e dopo agitazione a fondo, lo strato di diclorometano viene separato ed essiccato su solfato sodico anidro. Il solvente viene distillato via e il residuo risultante viene ricristallizzato da una miscela di etilacetato ed etere di petrolio in modo da ottenere 23 g di 2-(3-idrossipropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 84°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{18}H_{17}NO_2 = 279,342$:
C, 77,40; H, 6,13; N, 5,01 (%)
trovato C, 77,47; H, 6,09; N, 6,11 (%)

Successivamente, 23 g di 2-(3-idrossipropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone vengono aggiunti ad una miscela di 60 ml di benzolo e 25 ml di cloruro di tionile, e la miscela viene riscaldata a riflusso per 1 ora. Il solvente viene distillato ed il residuo viene sciolto in diclorometano. La soluzione viene lavata con acqua ed essiccata, e poi il solvente viene distillato via. I cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di etilacetato ed etere di petrolio in modo da ottenere 23,3 g di 2-(3-cloropropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 138°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{18}H_{16}ClNO = 297,787$:

C, 72,60; H, 5,42; N, 4,70 (%)

trovato C, 72,64; H, 5,40; N, 4,77 (%)

Successivamente, 14,9 g di 2-(3-cloropropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone, 7 g di carbonato di potassio anidro e 40 ml di piperidina vengono mescolati e riscaldati a riflusso per 5 ore. Poi si distilla qualsiasi eccesso di piperidina ed il residuo viene sciolto in diclorometano. La soluzione viene lavata con acqua, viene essiccata e si distilla via il solvente. I cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di etere dietilico ed etere di petrolio per ottenere 15,6 g di 2-(3-piperidino-propil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 117,5°C, sotto forma di prismi incolori:

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{23}H_{26}N_2O = 346,476$:

C, 79,73; H, 7,56; N, 8,09 (%)

trovato C, 79,85; H, 7,55; N, 8,00 (%)

Successivamente, 10,4 g di 2-(3-piperidinopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone vengono sciolti in 80 ml di etilacetato ed alla soluzione si aggiungono 4 g di acido maleico, agitando poi con riscaldamento.

Dopo raffreddamento, i cristalli precipitati vengono filtrati e ricristallizzati da una miscela di etere dietilico ed etere di petrolio in modo da ottenere 12,2 g di maleato di 2-(3-piperidinopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 160,5°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{23}H_{26}N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 462,551$:

C, 70,11; H, 6,54; N, 6,06 (%)

trovato

C, 70,05; H, 6,58; N, 6,02 (%)

Il corrispondente sale con acido bromidrico viene ottenuto tramite il seguente procedimento:

10,4 g di 2-(3-piperidinopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone vengono sciolti in 50 ml di acetone e vi si aggiungono 10 ml di una soluzione acquosa a 47% di acido bromidrico, e la miscela viene riscaldata. Dopo raffreddamento, i cristalli precipitati vengono filtrati e ricristallizzati da una miscela di metanolo e di etere di petrolio in modo da ottenere 11,6 g di bromidrato di 2-(3-piperidinopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 300°C, sotto forma di aghi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{23}H_{26}N_2O \cdot HBr = 427,393$:

C, 64,64; H, 6,37; N, 6,55 (%)

trovato

C, 64,75; H, 6,37; N, 6,46 (%)

Esempio 3

22 g di 7-cloro-4-etossicarbonil-1(2H)-isochinolone e 0,5 g di idruro di sodio vengono aggiunti a 100 ml di toluolo e la miscela viene riscaldata a riflusso. Poi alla miscela di reazione si aggiungono 20 g di cloruro di N,N-dimetilamminopropile, agitando successivamente per 2 ore a 100°C. La miscela di reazione viene poi ulteriormente lavorata nella medesima maniera descritta nell'esempio 1 ed i cristalli risultanti vengono ricristallizzati da etere di petrolio in modo da ottenere 22,3g di 7-cloro-2-(3-N,N-dimetilammino-propil)-4-etossicarbonil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 60°C, sotto forma di aghi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{17}H_{21}ClN_2O_3 = 336,822$:

C, 60,62; H, 6,28; N, 8,32 (%)

trovato C, 60,55; H, 6,32; N, 8,21 (%)

Successivamente, 7-cloro-2-(3-N,N--dimetilaminopropil)-4-etossicarbonil-1(2H)-isochinolone viene fatto reagire con acido maleico nella medesima maniera descritta nell'esempio 2 ed i cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di etanolo e di etere di petrolio in modo da ottenere malea

to di 7-cloro-2-(3-N,N-dimetilammino-propil)-4-etossicarbonil-1(2H)-isochinolone 1/2 idrato, avente un punto di fusione di 146,5°C, sotto forma di aghi in colori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{17}H_{21}ClN_2O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O = 461,904$:

C, 54,61; H, 5,67; N, 6,06 (%)

trovato C, 54,78; H, 5,53; N, 5,95 (%)

Esempio 4

25 g di 7-cloro-4-etossicarbonil-1(2H)-isochinolone vengono sciolti in 100 ml di dimetilformammide riscaldando, e alla soluzione si aggiungono 27 g di carbonato di potassio anidro, agitando poi per 2 ore a 110°C. Poi vi si aggiungono 14 g di 3-cloropropanolo e l'agitamento viene continuato per 5 ore a 110°C. Il solvente viene distillato ed il residuo viene sciolto in diclorometano. La soluzione viene lavata con acqua, viene essiccata e si distilla via il solvente. I cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di etanolo e di etere di petrolio in modo da ottenere 20,1 g di 7-cloro-4-etossicarbonil-2-(3-idrossipropil)-1-(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 193°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare

Calcolato per $C_{15}H_{16}ClNO_4 = 309,752$:

C, 58,16; H, 5,21; N, 4,52 (%)

trovato C, 58,29; H, 5,26; N, 4,53

Successivamente, 20,1 g di 7-cloro-4-etossi carbonil-2-(3-idrossipropil)-1(2H)-isochinolone vengono sciolti in 50 ml di etanolo, e alla soluzione risultante si aggiungono 100 ml di una soluzione etanolica di 5,5 g di idrossido di potassio, facendo seguire un agitamento a fondo. La soluzione risultante viene poi versata in acqua ghiaccia e la miscela viene filtrata. Il filtrato viene neutralizzato con acido acetico diluito ed i cristalli precipitati vengono filtrati e lavati con acqua. Una ricristallizzazione da una miscela di etanolo e di etere di petrolio fornisce 16,4 g di 4-carbossi-7-cloro-2-(3-idrossipropil)-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di $193^{\circ}C$, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare

Calcolato per $C_{13}H_{12}ClNO_4 = 281,698$:

C, 55,43; H, 4,29; N, 4,97 (%)

C, 55,40; H, 4,38; N, 4,86 (%)

Successivamente, 16,4 g di 4-carbossi-7-cloro-2-(3-idrossipropil)-1(2H)-isochinolone vengono sospesi in 100 ml di benzolo e alla sospensione si aggiun-

gono 25 g di cloruro di tionile. La miscela risultante viene riscaldata a riflusso per 3 ore ed il solvente viene distillato via. Il residuo viene sciolto in diclorometano e la soluzione viene lavata con acqua ed essiccata. Il solvente viene distillato ed i cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di etilacetato e di etere di petrolio in modo da ottenere 15,6 g di 7-cloro-4-clorocarbonil-2-(3-cloropropil)-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 125°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{13}H_{10}Cl_3NO_2=318,589$:

C, 49,01, H, 3,16; N, 4,40 (%)

trovato C, 49,20; H, 3,10; N, 4,26 (%)

Successivamente, una miscela di 3,2 g di 7-cloro-4-carbonil-2-(3-cloropropil)-1(2H)-isochinolone, 100 ml di una soluzione al 20% di dimetilammina in acetone e 2,5 g di carbonato di potassio viene riscaldata a 90°C in un'autoclave per 6 ore. Il solvente viene distillato ed il residuo viene sciolto in diclorometano. La soluzione viene lavata con acqua, viene essiccata e si distilla via il solvente. I cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di etanolo e di etere di petrolio in modo da

ottenere 2,5 g di 7-cloro-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-N,N-dimetilcarbammoil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 145°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare

Calcolato per $C_{17}H_{22}ClN_3O_2 = 335,837$:

C, 60,80; H, 6,60; N, 12,51 (%)

trovato C, 60,92; H, 6,63; N, 12, 41 (%)

Esempio 5

Una miscela di 21,6 g di 4-etossicarbonil-1(2H)-isochinolone, 25 g di carbonato di potassio anidro e 100 ml di dimetilformammide viene riscaldata a 100°C per 2 ore. Poi vi si aggiungono 14 ml di 3-cloropropanolo e la miscela viene riscaldata a 110°C per 4 ore. Il solvente viene distillato ed il residuo viene estratto con diclorometano. . Lo estratto viene lavato con acqua, essiccato e si distilla via il solvente. Al residuo si aggiungono 120 ml di soluzione etanolica di 5,5 g di idrossido di potassio, e la miscela viene riscaldata. Dopo raffreddamento, la miscela di reazione viene versata in acqua ghiaccia e poi filtrata. Il filtrato viene neutralizzato con acido acetico diluito ed i cristalli precipitati vengono filtrati e ricristallizzati da una miscela di etanolo e di ete

re di petrolio in modo da ottenere 12,5 g di 4-carbossi-2-(3-idrossipropil)-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 205°C sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{13}H_{13}NO_4 = 247,253$:

C, 63,15; H, 5,30; N, 5,66 (%)

trovato C, 63,23; H, 5,36; N, 5,54 (%)

Successivamente, 12,5 di 4-carbossi-2-(3-idrossipropil)-1(2H)-isochinolone vengono aggiunti ad una miscela di 50 ml di tetracloruro di carbonio e 25 ml di cloruro di tionile, e la miscela risultante viene riscaldata a riflusso per 2 ore. Il solvente viene distillato ed il residuo viene sciolto in diclorometano. La soluzione viene lavata con acqua, viene essiccata e si distilla via il solvente. I cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di etilacetato e di etere di petrolio in modo da ottenere 12,8 g di 4-cloro-carbonil-2-(3-cloropropil)-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 101°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{13}H_{11}Cl_2NO_2 = 284,144$:

C, 54,95; H, 3,90; N, 4,93 (%)

trovato C, 54,83; H, 3,92; N, 4,86 (%)

Successivamente, 12,8 g di 4-clorócarbonil-2-(3-cloropropil)-1(2H)-isochinolone vengono sciolti in 150 ml di cloroformio, e vi si aggiunge agitando una miscela di 6,6 g di n-butilammina e 20 ml di trietilammina. Dopo 5 ore, la miscela di reazione viene lavata con acqua ed essiccata. Il solvente viene distillato ed i cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di etilacetato e di etere di petrolio in modo da ottenere 10 g di 4-N-n-butilcarbammoil-2-(3-cloropropil)-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 149°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare :

Calcolato per $C_{17}H_{21}ClN_2O_2 = 320,822$:

C, 63,65; H, 6,60; N, 8,73 (%)

trovato C, 63,79; H, 6,53; N, 8,70 (%)

Successivamente, 10 g di 4-N-n-butilcarbammoil-2-(3-cloropropil)-1(2H)-isochinolone, 9,5 g di carbonato di potassio anidro e 200 ml di una soluzione al 20% di dimetilammina in acetone vengono posti in un'autoclave e la miscela viene riscaldata a 90°C per 5 ore. Poi la miscela di reazione viene filtrata ed il solvente viene distillato dal filtrato. La sostanza oleosa risultante viene fatta reagire con acido ossalico nella medesima maniera descritta

nell'esempio 1 per la preparazione di sale con acido tartarico. I cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di metanolo e di etere dietilico in modo da ottenere 7,5 g di ossalato di 4-N-n-butil carbammoil-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-1(2H)-iso chinolone avente un punto di fusione di 211°C (con decomposizione), sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{19}H_{27}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 = 419,482$

C, 60,13; H, 6,97; N, 10,02 (%)

trovato C, 60,29; H, 6,90; N, 10,08 (%)

I seguenti composti vengono preparati nella medesima maniera descritta nei precedenti esempi 1 fino a 5.

Esempio 6

2-(2-N,N-dimetilammino-etil)-4-fenil-1(2H)-iso chinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere dietilico e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 89°C.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{19}H_{20}N_2O = 292,384$:

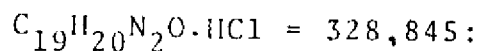
C, 78,05; H, 6,89; N, 9,58 (%)

trovato C, 78,09; H, 6,79; N, 9,63 (%)

Cloridrato di 2-(2-N,N-dimetilamminoetil)-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere di petrolio. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 258,5°C.

Analisi elementare:

calcolato per



C, 69,40; H, 6,44; N, 8,52 (%)

trovato:

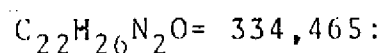
C, 69,49; H, 6,46; N, 8,53 (%)

Esempio 7

2-(3-N,N-dietilamminopropil)-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etere di petrolio. Lamelle incolori aventi un punto di fusione di 41°C.

Analisi elementare:

calcolato per



C, 79,01; H, 7,84; N, 8,38 (%)

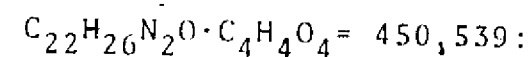
trovato:

C, 78,95; H, 7,91; N, 8,25 (%)

Maleato di 2-(3-N,N-dietilamminopropil)-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 140°C.

Analisi elementare:

calcolato per



C, 69,31; H, 6,71; N, 6,22 (%)

trovato:

C, 69,42; H, 6,73; N, 6,09 (%)

Bromidrato di 2-(3-N,N-dietilamminopropil)-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 146,5°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{26}N_2O \cdot HBr = 415,382$:

C, 63,62; H, 6,55; N, 6,74 (%)

trovato C, 63,75; H, 6,46; N, 6,69 (%)

Esempio 8

4-fenil-2-(3-pirrolidinopropil)-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etere dietilico ed etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 115°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}N_2O = 332,449$:

C, 79,48; H, 7,28; N, 8,43 (%)

trovato: C, 79,59; H, 7,33; N, 8,40 (%)

Bromidrato di 4-fenil-2-(3-pirrolidinopropil)-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo ed etere di petrolio. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 277°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}N_2O \cdot HBr = 413,366$:

C, 63,93; H, 6,10; N, 6,78 (%)

trovato: C, 63,85; H, 6,16; N, 6,70 (%)

Esempio 9

2-(3-morfolino-propil)-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere dietilico e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 101°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}N_2O_2 = 348,449$:
C, 75,83; H, 6,94; N, 8,04 (%)
trovato: C, 75,95; H, 6,99; N, 7,95 (%)

Maleato di 2-(3-morfolinopropil)-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Lamelle incolori aventi un punto di fusione di 192°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 = 464,523$:
C, 67,23; H, 6,08; N, 6,03 (%)
trovato: C, 67,41; H, 6,15; N, 5,90 (%)

Bromidrato di 2-(3-morfolinopropil)-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere di petrolio. Aghi incolori aventi un punto di fusione superiore a 290°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}N_2O_2 \cdot HBr = 429,366$:
C, 61,54; H, 5,87; N, 6,52 (%)
trovato: C, 61,63; H, 5,89; N, 6,44 (%)

Esempio 10

2-{3-(4-metilpiperazin-1-il)propil}-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere dietilico e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 116°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{23}H_{27}N_3O = 361,491$:

C, 76,42; H, 7,53; N, 11,62 (%)

trovato: C, 76,49; H, 7,50; N, 11,63 (%)

Esempio 11

2-[3-{4-(2-idrossietil)-piperazin-1-il}-propil]-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etilacetato e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 131°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{24}H_{29}N_3O_2 = 391,518$:

C, 73,63; H, 7,47; N, 10,73 (%)

trovato: C, 73,56; H, 7,49; N, 10,72 (%)

Dimaleato di 2-[3-{4-(2-idrossietil)piperazin-1-il}-propil]4-fenil-1-(2H)isochinolone. Ricristallizzato da etanolo. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 192°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{24}H_{29}N_3O_2 \cdot (C_4H_4O_4)_2 = 623,666$:

C, 61,63; H, 5,98; N, 6,74 (%)

trovato: C, 61,83; H, 6,02; N, 6,63 (%)

Esempio 12

Bromidrato di 2-(3-N-isopropilamminopropil)-4-fenil-1-(2H)isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere di petrolio. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 139°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{24}N_2O \cdot HBr = 401,355$:

C, 62,85; H, 6,28; N, 6,98 (%)

trovato: C, 62,89; H, 6,35; N, 6,96 (%)

Esempio 13

2-(2-N,N-dimetilamminopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di n-esano. Flocchi incolori aventi un punto di fusione di 107°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{20}H_{22}N_2O = 306,411$:

C, 78,40; H, 7,24; N, 9,14 (%)

trovato: C, 78,51; H, 7,30; N, 9,00 (%)

Maleato di 2-(2-N,N-dimetilamminopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 139°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{20}H_{22}N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 422,485$:

C, 68,23; H, 6,20; N, 6,63 (%)

trovato: C, 68,35; H, 6,26; N, 6,69 (%)

Esempio 14

Maleato di 2-(3-N,N-dimetilammino-2-metilpropil)-4-fenil-1-(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 174°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{24}N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 436,512$

C, 68,79; H, 6,47; N, 6,42 (%)

trovato: C, 68,74; H, 6,56; N, 6,29 (%)

Esempio 15

2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-7-metossi-4-(p-metossifenil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere dietilico e di etere di petrolio. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 74°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{26}N_2O_3 = 366,464$:

C, 72,11; H, 7,15; N, 7,64 (%)

trovato: C, 72,25; H, 7,15; N, 7,54 (%)

Maleato di 2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-7-metossi-4-(p-metossifenil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 146 °C.

Analisi elementare:

calcolato per: $C_{22}H_{26}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4 = 482,538$:

C, 64,72; H, 6,27; N, 5,81 (%).

trovato: C, 64,86; H, 6,15; N, 5,90 (%)

Esempio 16

4-ciano-2-(2-N,N-dietilamminoetil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da ligroina. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 90°C.

Analisi elementare:

calcolato per: $C_{16}H_{19}N_3O = 269,349$:

C, 71,35; H, 7,11; N, 15,60 (%)

trovato: C, 71,29; H, 7,16; N, 15,52 (%)

Maleato di 4-ciano-2-(2-N,N-dietilamminoetil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 145°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{16}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4 = 385,423$:

C, 62,33; H, 6,02; N, 10,90 (%)

trovato: C, 62,20; H, 5,89; N, 10,85 (%)

Esempio 17

4-ciano-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-1(2H)-isochinolone monoidrato. Ricristallizzato da etere di petrolio. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 60°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{15}H_{17}N_3O \cdot H_2O = 273,338$:

C, 65,91; H, 7,01; N, 15,37 (%)

trovato: C, 65,84; H, 6,85; N, 15,35 (%)

Tartrato di 4-ciano-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-1(2H)-isochinolone semiidrato. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 178°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{15}H_{17}N_3O \cdot C_4H_6O_6 \cdot 1/2 H_2O = 414,416$:

C, 55,07; H, 5,83; N, 10,14 (%)

trovato: C, 55,16; H, 5,66; N, 9,97 (%)

Esempio 18

4-ciano-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-7-metossi-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da ligroina. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 116°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{16}H_{19}N_3O_2 = 285,349$:

C, 67,35; H, 6,71; N, 14,73 (%)

trovato: C, 67,43; H, 6,75; N, 14,60 (%)

Maleato di 4-ciano-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-7-metossi-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 174°C.

Analisi elementare:

calcolato per: $C_{16}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 = 401,423$:

C, 59,84; H, 5,78; N, 10,47 (%)

trovato: C, 59,73; H, 5,76; N, 10,55 (%)

Esempio 19

Tartrato di 2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-etossicarbonil-1(2H)-isochinolone semiidrato. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 184°C (con decomposizione).

Analisi elementare:

calcolato per $C_{17}H_{22}N_2O_3 \cdot C_4H_6O_6 \cdot 1/2 H_2O = 463,473$.

C, 54,42; H, 6,31; N, 6,04 (%)

trovato: C, 54,60; H, 6,25; N, 6,23 (%)

Esempio 20

2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-etossicarbonil-4-metossi-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etere di petrolio. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 50°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{18}H_{24}N_2O_4 = 332,403$:

C, 65,04; H, 7,28; N, 8,43 (%)

trovato: C, 65,10; H, 7,22; N, 8,43 (%)

Maleato di 2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-

etossicarbonil-7-metossi-1(2H)-isochinolone semiidra-
to. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di
etere dietilico. Lamelle incolori aventi un punto
di fusione di 121°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{18}H_{24}N_2O_4 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$:

C, 57,76; H, 6,39; N, 6,12 (%)

trovato: C, 57,73; H, 6,21; N, 6,19 (%)

Esempio 21

7-cloro-4-(p-clorofenil)-2-(3-N,N-dimetilammi-
nopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da
ligroina. Prismi incolori aventi un punto di fusio-
ne di 100°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{20}H_{20}Cl_2N_2O = 375,301$:

C, 64,01; H, 5,37; N, 7,46 (%)

trovato: C, 64,20; H, 5,31; N, 7,47 (%)

Tartrato di 7-cloro-4-(p-clorofenil)-2-(3-N,N-
dimetilamminopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristal-
lizzato da una miscela di etanolo e di etere dieti-
lico. Polvere cristallina incolore avente un punto
di fusione di 192°C.

Analisi elementare

calcolato per $C_{20}H_{20}Cl_2N_2O \cdot C_4H_6O_6 = 525,390$:

C, 54,87; H, 4,99; N, 5,33 (%)

trovato: C, 54,97; H, 4,96; N, 5,46 (%)

Esempio 22

Ossalato di 7-cloro-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-N,N-dimetilcarbammoil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 223°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{17}H_{22}ClN_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 = 425,873$:

C, 53,59; H, 5,68; N, 9,87 (%)

trovato: C, 53,46; H, 5,62; N, 9,88 (%)

Esempio 23

7-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)-2-{3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil}-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere dietilico e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 128°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{23}H_{32}ClN_5O_2 = 445,997$:

C, 61,94; H, 7,23; N, 15,70 (%)

trovato: C, 62,06; H, 7,36; N, 15,61 (%)

Trimaleato di 7-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)-2-{3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil}-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere dietilico. Polvere cristallina incolore avente un punto di fusione di 146°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{23}H_{32}ClN_5O_2 \cdot 3C_4H_4O_4 = 794,219:$

C, 52,93; H, 5,58; N, 8,82 (%)

trovato: C, 52,86; H, 5,66; N, 8,70 (%)

Esempio 24

7-cloro-4-morfolinocarbonil-2-(3-morfolinpropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etilacetato e di etere di petrolio. Prismi incolore aventi un punto di fusione di 178°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{26}ClN_3O_4 = 419,912:$

C, 60,07; H, 6,24; N, 10,01 (%)

trovato: C, 60,16; H, 6,22; N, 9,83 (%)

Maleato di 7-cloro-4-morfolinocarbonil-2-(3-morfolino-propil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 178°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{26}ClN_3O_4 \cdot C_4H_4O_4 = 535,986:$

C, 56,02; H, 5,64; N, 7,84 (%)

trovato: C, 56,16; H, 5,70; N, 7,88 (%)

Esempio 25

4-carbammoil-2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-1(2H)-isochinolone monoidrato. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere di petrolio. Polvere cri

stallina incolore avente un punto di fusione di 159°C
(con decomposizione).

Analisi elementare:

calcolato per $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot H_2O = 291,353$:

C, 61,84; H, 7,27; N, 14,42 (%)

trovato: C, 61,79; H, 7,30; N, 14,55 (%)

Ossalato di 4-carbammoil-2-(3-N,N-dimetilammino-
propil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una
miscela di etanolo e di etere di petrolio. Polvere
cristallina incolore avente un punto di fusione di
156°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 = 363,373$:

C, 56,19; H, 5,83; N, 11,56 (%)

trovato: C, 56,32; H, 5,72; N, 11,46 (%)

Esempio 26

Ossalato di 2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-4-
N,N-diethylcarbammoil-1(2H)-isochinolone. Ricristal-
lizzato da una miscela di metanolo e di etere dieti-
lico. Cristalli incolori aventi un punto di fusione
di 168°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{31}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 = 447,536$:

C, 61,73; H, 7,43; N, 9,39 (%)

trovato: C, 61,65; H, 7,49; N, 9,30 (%)

Esempio 27

Maleato di 4-n-butossi-carbonil-2-(3-N,N-dimetil-amminopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Cristalli incolori aventi un punto di fusione di 142°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{19}H_{26}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4 = 446,505$:

C, 61,87; H, 6,77; N, 6,27 (%)

trovato: C, 61,99; H, 6,76; N, 6,24 (%)

Esempio 28

~~Maleato di 2-(2-N,N-diethylamminoetil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 197,5°C.~~

Analisi elementare:

~~calcolato per $C_{21}H_{24}N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 436,512$:~~

~~C, 68,79; H, 6,47; N, 6,42 (%)~~

~~trovato: C, 68,93; H, 6,55; N, 6,39 (%)~~

Esempio 29

~~4-fenil-2-(2-pirrolidinoetil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etilacetato e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 131,5°C.~~

~~lizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico.~~
 Aghi bianchi aventi un punto di fusione di 193°C.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{22}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O = 395,933$:

C, 66,74; H, 7,13; N, 7,07 (%)

trovato C, 66,74; H, 6,91; N, 7,18 (%)

Esempio 46

Cloridrato di 4-(p-clorofenil)-2-(2-N,N-dietilamminoetil)-1(2H)-isochinolone semiidrato. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Polvere cristallina bianca avente un punto di fusione di 194°C.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{21}H_{23}ClN_2O \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O = 400,343$:

C, 63,00; H, 6,29; N, 7,00 (%)

~~trovato C, 62,97; H, 6,17; N, 7,30 (%)~~

Le attività farmacologiche, la tossicità acuta e preparati farmaceutici di tipici ^{dell'}esempi del ⁽¹⁾composto della presente invenzione ~~aventi la formula~~ così ottenuti sono illustrati in appresso.

~~la (I) sono illustrati in appresso, in confronto a
composti noti tipici~~

Composti di saggio

Composto A: Tartrato di 2-(3-N,N-dimetilamminopropil)-
4-fenil-1(2H)-isochinolone (~~preparato se-
cundo~~ {esempio 1})

Composto B: Cloridrato di 2-(2-N,N-dimetilamminoetil)-
4-fenil-1(2H)-isochinolone (~~preparato se-
cundo~~ {esempio 6})

Composto C: Tartrato di 4-ciano-2-(3-N,N-dimetilammi-
nopropil)-1-(2H)-isochinolone semidrato
(~~preparato secondo~~ {esempio 17})

Composto D: Maleato di 2-(2-N,N-dimetilamminopropil)-
4-fenil-1(2H)-isochinolone (~~preparato se-
cundo~~ {esempio 13}).

Attività analgesica

Secondo il metodo di stiramento con acido ace-
tico, descritto da Koster e collaboratori [Fred.Pro.,
18, 412 (1959)], il composto ~~è~~ è stato somministra-
to per via orale a topi maschi ddy (peso corporeo
20 fino a 25 g) fatti digiunare per una notte pri-
ma del saggio. Un'ora dopo la somministrazione del
~~composto A~~, è stata somministrata per via intraperi-
toneale una soluzione acquosa a 0,6% di acido ace-
tico, in una dose di 0,35 ml per topo, e lo stira

mento dei topi è stato osservato 10 minuti dopo la somministrazione della soluzione di acido acetico per un periodo di 10 minuti, ed è stata calcolata la inibizione percentuale (%).

I risultati ottenuti sono mostrati nella tabella I che segue. ~~Questi risultati indicano chiaramente che il composto A inibisce la reazione di dolore indotta dalla iniezione di acido acetico, nelle~~ ~~mente che il~~ ~~composto A inibisce la reazione di dolore indotta dalla iniezione di acido acetico, nelle~~ ~~la dose di 50 e 100 mg/kg di composto A, a seconda del livello di dose.~~

Tabella I

Attività analgesica

Composto	Dose (mg/kg)	Numero di animali	Numero di stimamenti	Inibizione percentuale (%)
Controllo		8	36,5±6,5	
Composto A	25	8	33,8±8,2	
Composto A	50	8	16,9±4,8*	53,7
Composto A	100	8	10,0±2,8**	72,6

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Attività anti-reserpina (attività anti-depressive)

Reserpina è stata somministrata per via sottocutanea a topi maschi ddy (peso corporeo 25 fino a 30 g) in una dose di 2 mg/kg e, dopo digiuno per 18 ore, la reserpina viene di nuovo somministrata

ta per via sottocutanea in una dose di 2 mg/kg.
5 ore dopo la seconda somministrazione di reserpi
na, i topi che indicano una diminuzione costante
nella temperatura corporea vengono selezionati, e
ad essi viene somministrato per via orale il compo
sto di saggio (~~composto C~~), misurando poi la tempe
ratura rettale dei topi ^{con il tempo.} ~~ad intervalli di 1 ora.~~

I risultati ottenuti sono mostrati nella figu
ra 1(a) e nella figura 1(b). ~~Questi risultati indi~~
~~cano che il composto C, in una dose di 50 e 100 mg/kg,~~
aumenta significativamente la temperatura rettale
che è stata diminuita dal pretrattamento con reserpi
na.

~~In questo procedimento imipramina (10, 11-diidro-~~
~~N,N-dimetil-5H-dibenz[b,f]-azepin-5-propanammina) e~~
~~amitriptilina [3-(10,11-diidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclo-~~
~~epten-5-iliden)-N,N-dimetil-1-propanammina] ven~~
gono usati per confronto come esempi tipici di composti noti,
~~e i risultati ottenuti sono mostrati nella figura 1(a).~~

Attività anti-istaminica ed anticolinergica

Lo ileo di porcellini d'India (peso corporeo
100 fino a 400 g) è stato estratto e sospeso in
un tubo di Magnus contenente soluzione di Tyrode
(satura con ossigeno) a 31°C, e si è determinata
l'attività inibitoria dei composti di saggio sul

la contrazione indotta da somministrazione di istamina o di acetilcolina. Il trattamento con i composti di saggio è stato condotto per 30 secondi prima di indurre la contrazione.

I risultati ottenuti sono mostrati nella figura 2(a) e nella figura 2(b), ~~per il composto A,~~ nella figura 3(a) e nella figura 3(b), ~~per il composto B,~~ e nella figura 4(a) e nella figura 4(b). ~~per il composto C.~~ Come è evidente da queste figure, i composti A, B e C spostano verso destra nelle figure, parallelamente, la curva di contrazione indotta da istamina, determinata nell'ileo di porcellini d'India. Ciò indica che i composti A, B e C posseggono una specifica attività anti-istaminica. Inoltre si è trovato che i composti A e B hanno una attività anticolinergica non specifica.

Attività inibitoria di secrezione gastrica

Il piloro di ratti maschi Wuster (peso corporeo 180 fino a 200 g), fatti digiunare per 24 ore, è stato legato in anestesia sotto etere e, subito dopo, nel duodeno è stato somministrato il composto di saggio. Quattro ore dopo somministrazione, lo stomaco è stato estratto, ed il succo gastrico è stato raccolto e centrifugato a 3000 giri/minuto per 15 minuti. La quantità di succo gastrico,

il valore pH e il grado di secrezione acida sono stati determinati rispetto al materiale galleggiante.

I risultati ottenuti sono mostrati nella ^{II} tabella ~~2~~ che segue. Come è evidente dai risultati, i composti A e C riducono la quantità di succo gastrico e di ~~secrezione~~^{produzione} acida ed aumentano il valore pH.

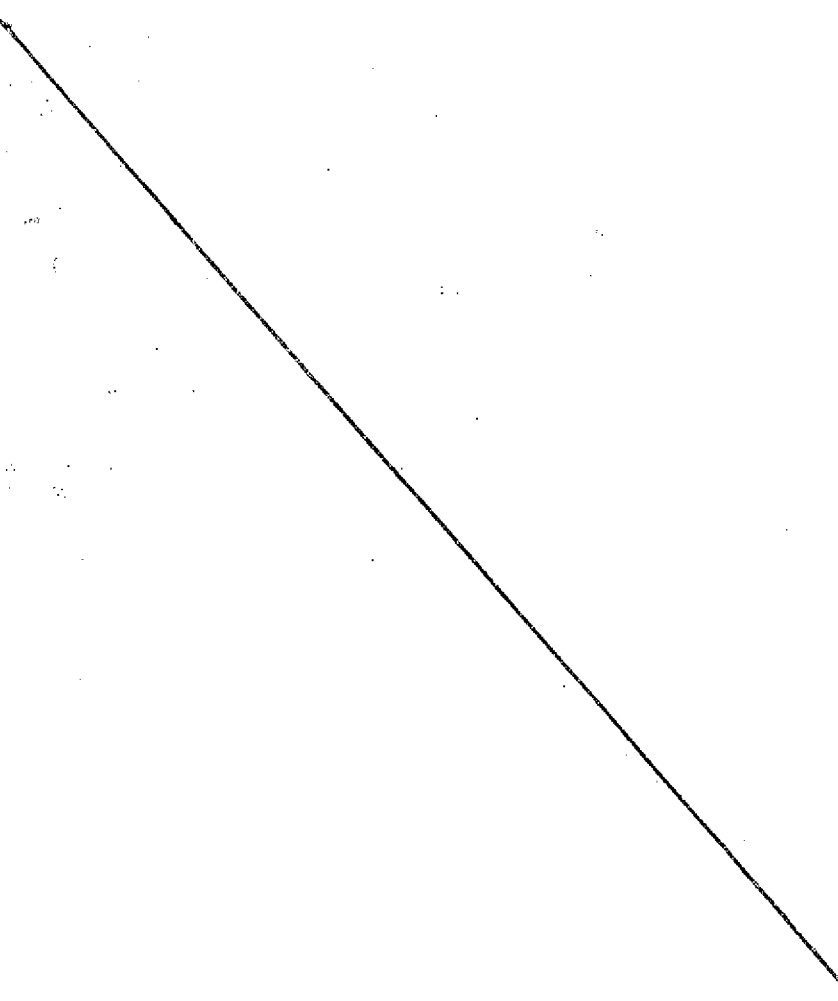


Tabella II

Attività inibitoria sulla secrezione gastrica

Composto	Dose (mg/kg)	Numero di ratti	Quantità di suc- co gastrico (ml)	Valore pH	<i>Produzione acida</i> Quantità di secre- zione (μ Eq.)
Controllo		9	2,51 $\pm$ 0,32	1,71 $\pm$ 0,11	184 $\pm$ 27,2
Composto A	100	10	0,53 $\pm$ 0,12**	3,06 $\pm$ 0,44*	222 $\pm$ 5,9**
Composto C	100	10	1,85 $\pm$ 0,35	1,88 $\pm$ 0,10	72 $\pm$ 5,3**
Atropina	5	10	0,90 $\pm$ 0,09**	2,22 $\pm$ 0,25	57 $\pm$ 6,0**

* p < 0,05

** p < 0,01

Attività anti-ulcera

i) Ulcera da "stress"

Il composto di saggio è stato somministrato per via orale/^a ratti maschi Wister (peso corporeo 200 fino a 250 g) e poi/ⁱ ratti sono stati legati con filo di acciaio e immersi in acqua a 23°C in un recipiente fino a livello dello xifisterno del ratto. Dopo aver lasciato/ⁱ ratti per 7 ore in acqua, i ratti sono stati sacrificati ed è stato estratto lo stomaco. 10 ml di una soluzione di formalina ad 1% sono stati iniettati nella cavità dello stomaco e lo stomaco è stato immerso in una soluzione di formalina a 1% per 15 minuti fino a semindurire lo stomaco. Lo stomaco è stato tagliato lungo la sua curvatura maggiore ed è stata osservata l'ulcera generata nella porzione del corpo del ventricolo. I risultati ottenuti sono mostrati nella tabella ^{III} che segue. ~~Come è evidente dai risultati,~~ Il composto A inibisce la generazione di ulcera provocata da "stress" di vincolo con immersione in acqua, nella dose di 25, 50 e 100 mg indipendentemente dalla dose.

Tabella 3 III

Attività anti-ulcera (da "stress")

Composto	Dose (mg/kg)	Numero di rat ti	Indice di ul cera (mm)	Inibizione percentuale (%)
Controllo		6	75,8	
Composto A	25	6	58,0	23,5
Composto A	50	6	48,2	36,4
Composto A	100	6	25,3	66,0
Sulpiride*	100	6	71,0	-
Atropina	5	6	5,3	93,0

~~* 5-(aminosolfonil)-N¹-(1-etil-2-pirrolidinil)-
metil-2-metossibenzammide.~~

ii) Ulcera da indometacina

Una sospensione di indometacina in carbossimetil
cellulosa a 0,025% viene somministrata per via
sottocutanea ad una dose di 20 mg/kg a ratti maschi
Wister (peso corporeo 125-150 g), fatti digiunare
per 24 ore. Il composto di saggio è stato sommini
strato per via orale 30 minuti prima della sommini
strazione di indometacina. Sette ore dopo la sommi
nistrazione di indometacina, i ratti sono stati sa
crificati mediante dislocazione del collo, ed è
stato estratto lo stomaco. Nella cavità dello stoma
co sono stati iniettati 7,5 ml di soluzione di forma
lina ad 1%, e lo stomaco è stato indurito. Si è poi

osservata l'ulcera di tipo lineare, generata nella membrana della mucosa dello stomaco.

I risultati ottenuti sono mostrati nella ^{IV appresso,} tabella ~~4~~. ~~Come è evidente dai risultati,~~ i composti B e D inibiscono l'ulcera indotta da indometacina ad una dose di 50 mg/kg.

Tabella ~~4~~ IV

<u>Attività anti-ulcera (indometacina)</u>				
Composto	Dose (mg/kg)	Numero di rat ti	^{Indice} Grade di ulcera (mm)	Inibizione percentuale (%)
Controllo		8	15,4	
Composto B	50	8	6,0	61,0
Composto D	50	8	4,1	73,0
Sucralfato ®	300	8	2,9	81,1

~~*) Sucralfato = solfato basico di alluminio e saccarosio.~~

Tossicità acuta

Il composto di saggio è stato somministrato a topi maschi ddy (peso corporeo 20 fino a 25 g), fatti digiunare per una notte prima della somministrazione. Dopo somministrazione, sono state osservate le condizioni generali dei topi per sette giorni, ed è stata determinata la dose letale 50%, LD₅₀ (mg/kg). I risultati ottenuti sono mostrati nella tabella ~~4~~ V che segue.

Tabella 5V

Tossicità Acuta

<u>Composto</u>	<u>LD₅₀ (mg/kg)</u>
Composto A	662
Composto B	195
Composto C	699
Composto D	505

Esempi di preparazione

1) Granuli

Composto A	200 mg
Lattosio	500 mg
Amido di granturco	280 mg
Idrossipropilcellulosa	<u>20 mg</u>

1,000 mg per pacco.

Il preparato in granuli viene ottenuto in maniera convenzionale impiegando la detta formulazione.

2) Compresse

Composto B	100 mg
Lattosio	85 mg
Cellulosa cristallina	50 mg
Idrossipropilcellulosa	30 mg
Talco	4 mg
Stearato di magnesio	<u>1 mg</u>

270 mg per compressa.

La preparazione delle compresse viene ottenuta

in maniera convenzionale impiegando la detta formula_ zione.

3) Capsule

Composto C	200 mg
Lattosio	100 mg
Cellulosa cristallina	18 mg
Stearato di magnesio	<u>2 mg</u>
	400 mg per capsula.

La preparazione delle capsule è stata ottenu ta in maniera convenzionale impiegando la detta formulazione.

~~Come descritto in precedenza, taluni dei mate~~
~~riali^(II) di partenza aventi la formula (II) sono compo~~
~~sti nuovi. Le preparazioni di esempi tipici dei nuo~~
~~vi materiali di partenza sono descritte negli esem~~
~~pi di riferimento che seguono.~~

Esempio di riferimento 1

20 g di etilacetato di p-clorofenile, 10 g di etossido di sodio e 15 g di etilformiato vengono aggiunti in questo ordine a 200 ml di etere dieti lico e la miscela viene agitata per 16 ore a tempe ratura ambiente. Poi alla miscela di reazione si aggiunge acqua in una quantità eguale a quella del la miscela di reazione e, dopo scuotimento a fondo, lo strato acquoso viene separato. Lo strato acquoso

viene neutralizzato con acido cloridrico 2-n e la sostanza oleosa liberata viene estratta con diclorometano. L'estratto viene lavato con acqua ed il solvente viene distillato in modo da ottenere 14,2 g di etilacetato di p-clorofenil-(α -formile) avente un punto di fusione di 50°C.

Successivamente, 14,2 g di etilacetato di p-clorofenil-(α -formile) e 6,5 g di uranio vengono aggiunti a 50 ml di toluolo contenente 0,3 ml di acido solforico concentrato, e la miscela viene riscaldata a riflusso distillando l'acqua che si forma durante la reazione, finché non distilla via acqua ulteriore. Successivamente, il solvente viene distillato ed il residuo viene estratto con etere dietilico mentre è caldo. Il solvente viene distillato dall'estratto in modo da ottenere 13,7 g di etilacetato di p-clorofenil-(α -etossicarbonil)-amminometilene) avente un punto di fusione di 72°C.

Poi a 50 ml di etere difenilico si aggiungono 13,7 g di etilacetato di p-clorofenil-(α -etossicarbonilamminometilene) e la miscela viene riscaldata a riflusso per 3 ore. Dopo raffreddamento, alla miscela di reazione si aggiungono benzolo ed etere di petrolio, ed i cristalli precipitati vengono separati per filtrazione e ricristallizzati

da una miscela di dimetilformammide e di etanolo in modo da ottenere 7 g di 7-cloro-4-etossi-carbonil-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 243°C, sotto forma di prismi incolori.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{12}H_{10}ClNO_3 = 251,671$:

C, 57,27; H, 4,01; N, 5,57 (%)

trovato C, 57,36; H, 4,05; N, 5,53 (%)

Esempio di riferimento 2

Il procedimento descritto nell'esempio di riferimento 1 viene ripetuto ma impiegando etilacetato di p-metossifenile come materiale di partenza invece di etilacetato di p-clorofenile, ed i cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di dimetilformammide e di etanolo in modo da ottenere 4-etossicarbonil-7-metossi-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 191°C, sotto forma di prismi incolori. Resa: 64%.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{13}H_{13}NO_4 = 247,253$:

C 63,15; H, 5,30; N, 5,66 (%)

trovato C 63,27; H, 5,28; N, 5,72 (%)

Esempio di riferimento 3

Il procedimento descritto nell'esempio di riferimento 1 viene ripetuto impiegando p-metossiacetato di p-metossifenile come materiale di partenza invece di etilacetato di p-clorofenile, ed i cristalli risultanti vengono ricristallizzati da una miscela di dimetilformammide e di etanolo in modo da ottenere 4-etossicarbonil-7-metossi-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusione di 191°C, sotto forma di prismi incolori. Resa: 64%.

^{rule}
tonil~~le~~ come materiale di partenza invece di fenil-ace-
tato di p-^{metossi}elezefenile, ed i risultanti cristalli ven-
gono ricristallizzati da una miscela di dimetilfor-
mammide e di etanolo in modo da ottenere 4-ciano-7-
metossi-1(2H)-isochinolone avente un punto di fusio-
ne di 264°C. Resa : 58%.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{11}H_8N_2O_2 = 200,199$:

C, 66,00; H, 4,03; N, 13,99 (%)

trovato C, 66,16; H, 4,20; N, 13,88 (%)

Esempio di riferimento 4

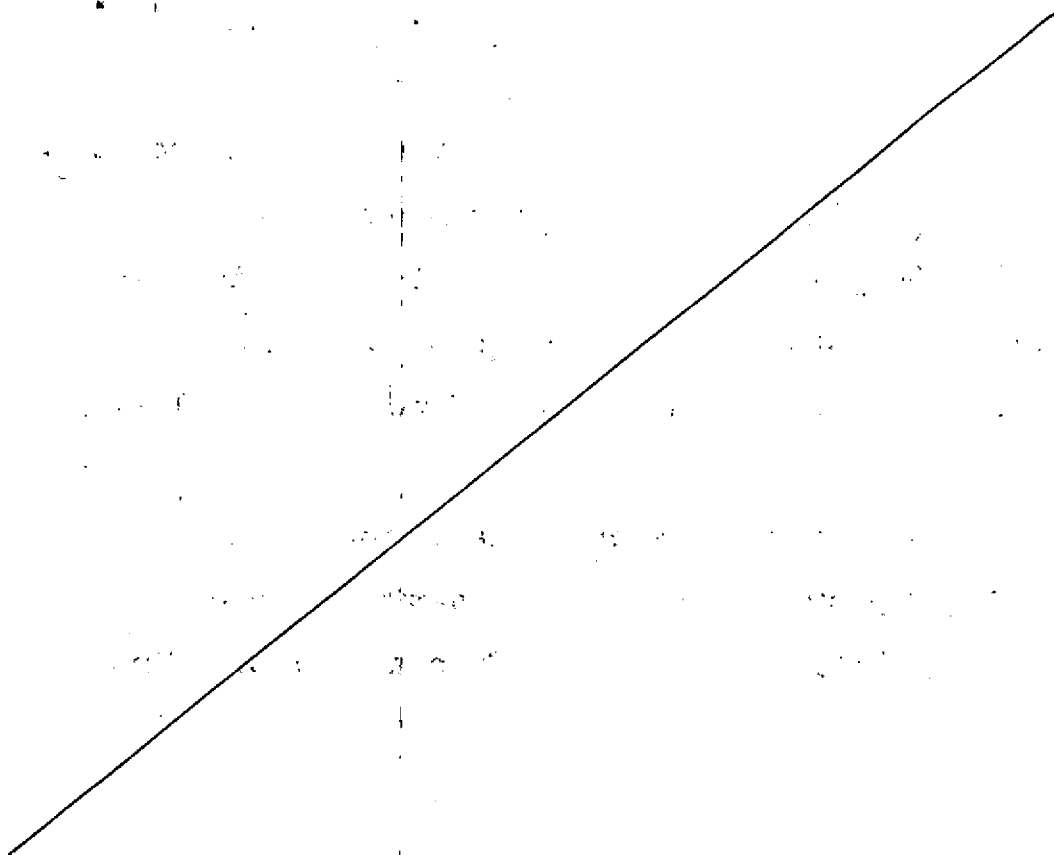
Un miscuglio di 19 g di 4-carbossi-1(2H)-iso-
chinolone, 10 ml di acido solforico concentrato ed
un litro di n-butanolo, viene riscaldato a riflusso
per 20 ore. Il solvente viene distillato e al resi-
duo si aggiunge etere di petrolio, dopo di che
si lascia in riposo la miscela. La sostanza solidi-
ficata viene separata per filtrazione e ricristal-
lizzata da una miscela di n-butanolo e di etere di
petrolio in modo da ottenere 17 g di 4-n-butossicar-
bonil-1(2H)-isochinolone sotto forma di aghi incol-
ori aventi un punto di fusione di 170°C.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{14}H_{15}NO_3 = 245,281$:

C, 68,56; H, 6,16; N, 5,71 (%)

Trovato: C, 68,62; H, 6,11; N, 5,58 (%)



4. Breve spiegazione dei disegni

le figure 1(a) ed 1(b) sono grafici che mostrano effetti dei noti composti e del composto C secondo la presente invenzione sulla diminuzione della temperatura corporea indotta da somministrazione di reserpina;

le figure 2(a) e 2(b) sono grafici che mostrano la attività antistaminica e la attività anticolinergica del composto A secondo la presente invenzione;

le figure 3(a) e 3(b) sono grafici che mostrano

la attività antistaminica e la attività anticoliner_gica del composto B secondo la presente invenzione; e

le figure 4(a) e 4(b) sono grafici che mostra_no la attività antistaminica e la attività anticolinergica del composto C secondo la presente invenzione.

Richiedente : MARUKO SEIYAKU CO., LTD.

idem : TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD

Agente : Procuratore di brevetti, SHINICHI HARADA.

Correzione

16 ottobre 1979

A: Direttore Generale dell'Ufficio Brevetti:

Yohio Kawahara, Esq.

I. Descrizione del caso:

Domanda di brevetto n Sho-54-105497

2. Titolo dell'invenzione:

Derivato 1(2-H)-isochinolonici e loro sali di
addizione con acidi.

3. Persona che effettua la correzione:

relazione con il caso: Richiedenti

Maruko Seiyaku CO., Ltd.

Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

4. Agente:

Toranomon-Ishizuka Bldg. , No. 4-8 Toranomon 1-chome
Minato-ku, Tokyo

tel. (503) 7285-6

(6247) Procuratore di brevetti, Shinichi Harada

5. Data domanda per la correzione: volontari_a

6. Oggetto della correzione:

Argomento della spiegazione dettagliata dell'invenzione
nella specificazione e nei disegni.

7. Contenuto della correzione

(1) "0,025" a pagina 52, linea 2 dal fondo nella
specificazione viene con ciò corretto in "0,25".

(2) la figura 1 (b) viene con ciò corretta come da
disegno allegato.

Correzione

7 aprile 1980

A: direttore generale dell'Ufficio Brevetti

Yoshio Kawahara, Esq.

1. Descrizione del caso: domanda di brev. n. Sho 54-105497

2. Titolo dell'invenzione:

"Derivati di 1-(2H)-isochinolonici e loro salu di
addizione con acidi"/

3. Persona che effettua la correzione:

Relazione con il caso: Richiedenti

Maruko Seiyaku Co., Ltd.

Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

4. Agente

Toranomon-Ishizuka Bldg. No. 4-8 Toranomon 1-chome,
Minato-ku, Tokyo

tel. (503)7285-6

(6247) Procuratore: Shinichi Harada

5. Data di domanda per la correzione: volontaria

6. Oggetto della correzione:μ

argomento della spiegazione dettagliata dell'invenzione
nella specificazione.

7. Contenuto della correzione:

La descrizione che segue viene con ciò inserita dopo
l'ultima linea di pagina 46 della specificazione:

Esempio 28

Maleato di 2-(2-N,N-dietilamminoetil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 197,5°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{24}N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 436,512$:

C, 68,79; H, 6,47; N, 6,42 (%)

trovato: C, 68,93; H, 6,55; N, 6,39 (%)

Esempio 29

4-fenil-2-(2-pirrolidinoetil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etilacetato e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 131,5°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{22}N_2O = 318,422:$

C, 79,21; H, 6,96; N, 8,80 (%)

trovato: C, 79,16; H, 7,04; N, 8,69 (%)

Maleato di 4-fenil-2-(2-pirrolidinoetil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 176,5°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{22}N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 434,496:$

C, 69,11; H, 6,03; N, 6,45 (%)

trovato: C, 69,29; H, 5,91; N, 6,55 (%)

Esempio 30

2-(2-N,N-dietilamminopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere dietilico e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 92°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{26}N_2O = 334,465:$

C, 79,01; H, 7,84; N, 8,38 (%)

trovato: C, 79,00; H, 7,69; N, 8,45 (%)

Cloridrato di 2-(2-N,N-di-etilamminopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 203°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{26}N_2O \cdot HCl = 370,926:$

C, 71,24; H, 7,34; N, 7,55 (%)

trovato C, 71,32; H, 7,31; N, 7,38 (%)

Maleato di 2-(2-N,N-dietilamminopropil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 142°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{26}N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 450,539:$

C, 69,31; H, 6,71; N, 6,22 (%)

trovato: C, 69,51; H, 6,78; N, 6,25 (%)

Esempio 31

2-{2-(4-metilpiperazin-1-il)-etil}-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etilacetato e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 103,5°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{25}N_3O = 347,464:$

C, 76,05; H, 7,25; N, 12,09 (%)

trovato: C, 75,92; H, 7,31; N, 11,95 (%)

Dimaleato di 2-{2-(4-metilpiperazin-1-il)-etil}-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di dimetilformammide e di metanolo. Polvere cristallina bianca avente un punto di fusione di 207°C

(con decomposizione).

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{25}N_3O \cdot 2C_4H_4O_4 = 579,612$:

C, 62,17; H, 5,74; N, 7,25 (%)

trovato: C, 62,30; H, 5,65; N, 7,10 (%)

Esempio 32

4-fenil-2-(2-pirrolidinopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere dietilico e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 84°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}N_2O = 332,449$:

C, 79,48; H, 7,28; N, 8,43 (%)

trovato: C, 79,44; H, 7,25; N, 8,41 (%)

Cloridrato di 4-fenil-2-(2-pirrolidinopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di 237°C (con decomposizione).

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}N_2O \cdot HCl = 368,910$:

C, 71,63; H, 6,83; N, 7,59 (%)

trovato: C, 71,56; H, 6,90; N, 7,66 (%)

Esempio 33

Cloridrato di 4-fenil-2-(2-piperazinopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela

di metanolo e di etere dietilico. Polvere cristallina incolore avente un punto di fusione di 250°C (con decomposizione).

Analisi elementare:

calcolato per $C_{23}H_{26}N_2O \cdot HCl = 382,937:$

C, 72,14; H, 7,11; N, 7,32 (%)

trovato:

C, 72,26; H, 7,13; N, 7,20 (%)

Esempio 34

Dimaleato di 2-{2-(4-metilpiperazin-1-il)-propil}-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di dimetilformammide e di etanolo. Polvere cristallina bianca avente un punto di fusione di 189,5°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{23}H_{27}N_3O \cdot 2C_4H_4O_4 = 593,639:$

C, 62,72; H, 5,94; N, 7,08 (%)

trovato:

C, 62,93; H, 5,81; N, 7,15 (%)

Esempio 35

7-cloro-4-(p-clorofenil)-2-(2-N,N-dietilamminoetil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 90°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O = 389,328:$

C, 64,79; H, 5,70; N, 7,20 (%)

trovato:

C, 64,71; H, 5,73; N, 7,14 (%)

Maleato di 7-cloro-4-(p-clorofenil)-2-(2-N,N-dietilamminoetil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione 134°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 505,402$:

C, 59,41; H, 5,19; N, 5,54 (%)

trovato: C, 59,27; H, 5,25; N, 5,63 (%)

Esempio 36

7-cloro-4-(p-clorofenil)-2-(2-N,N-dietilamminopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 107°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O = 403,355$:

C, 65,51; H, 6,00; N, 6,95 (%)

trovato: C, 65,68; H, 6,11; N, 6,87 (%)

Cloridrato di 7-cloro-4-(p-clorofenil)-2-(2-N,N-dietilamminopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etanolo acquoso. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 195°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O \cdot HCl = 439,816$:

C, 60,08; H, 5,73; N, 6,37 (%)

trovato: C, 60,18; H, 5,62; N, 6,49 (%)

Maleato di 7-cloro-4-(p-clorofenil)-(2-N,N-dietilamminopropil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Polvere cristallina bianca avente un punto di fusione di 112°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 519,429$

C, 60,12; H, 5,43; N, 5,39 (%)

trovato: C, 60,06; H, 5,55; N, 5,26 (%)

Esempio 37

Maleato di 2-(2-N,N-dietilamminoetil)-7-metossi-4-(p-metossifenil)-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di metanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 161°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4 = 496,565$:

C, 65,31; H, 6,50; N, 5,64 (%)

trovato: C, 65,48; H, 6,48; N, 5,53 (%)

Esempio 38

2-(2-N,N-dietilamminoetil)-4-etossicarbonil-7-metossi-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 47°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{19}H_{26}N_2O_4 = 346,430$:

C, 65,88; H, 7,56; N, 8,09 (%)

trovato: C, 65,81; H, 7,62; N, 8,06 (%)

Maleato di 2-(2-N,N-dietilammino-etil)-4-etos-
sicarbonil-7-metossi-1(2H)-isochinolone. Ricristal-
lizzato da una miscela di etanolo e di etere dieti-
lico. Aghi incolori aventi un punto di fusione di
135°C.

Analisi elementare:

calcolato per $C_{19}H_{26}N_2O_4 \cdot C_4H_4O_4 = 462,504$:

C, 59,73; H, 6,54; N, 6,06 (%)

trovato: C, 59,90; H, 6,50; N, 6,14 (%)

Esempio 39

Cloridrato di 2-(2-N,N-dietilamminopropil)-7-
metossi-4-(p-metossifenil)-1(2H)-isochinolone. Ri-
cristallizzato da una miscela di etanolo e di etere
dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusio-
ne di 244°C.

Analisi elementare

calcolato per $C_{24}H_{30}N_2O_3 \cdot HCl = 430,979$:

C, 66,89; H, 7,25; N, 6,50 (%)

trovato: C, 66,76; H, 7,28; N, 6,48 (%)

Esempio 40

2-(2-N,N-dietilamminopropil)-4-etossicarbonil-7-metossi-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 100°C.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{20}H_{28}N_2O_4 = 360,457$:

C, 66,64; H, 7,83; N, 7,77 (%)

trovato C, 66,78; H, 7,70; N, 7,65 (%)

Esempio 41

2-(2-N,N-dietilammino-1-metiletil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere dietilico e di etere di petrolio. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 95°C.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{22}H_{26}N_2O = 334,465$:

C, 79,01; H, 7,84; N, 8,38 (%)

trovato C, 79,10; H, 7,90; N, 8,25 (%)

Cloridrato di 2-(2-N,N-dietilammino-1-metiletil)-4-fenil-1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela di etanolo e di etere dietilico. Prismi incolori aventi un punto di fusione di 198°C (con decomposizione).

Analisi elementare :

Calcolato per $C_{22}H_{26}N_2O \cdot HCl = 370,926:$

C, 71,24; H, 7,34; N, 7,55 (%)

trovato C, 71,16; H, 7,45; N, 7,60 (%)

Esempio 42

4-ciano-2-(2-N,N-dietilamminopropil)-1(2H)-iso-
chinolone. Ricristallizzato da una miscela di etere
dietilico e di etere di petrolio. Prismi incolori
aventi un punto di fusione di 93°C.

Analisi elementare :

Calcolato per $C_{17}H_{21}N_3O = 283,376:$

C, 72,06; H, 7,47; N, 14,83 (%)

trovato C, 71,91; H, 7,55; N, 14,79 (%)

Maleato di 4-ciano-2-(2-N,N-dietilamminopropil)-
1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela
di metanolo e di etere dietilico. Prismi incolori
aventi un punto di fusione di 148°C.

Analisi elementare :

Calcolato per $C_{17}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4 = 399,451:$

C, 63,15; H, 6,31; N, 10,52 (%)

C, 63,31; H, 6,22; N, 10,44

Esempio 43

4-ciano-2-(2-N,N-dimetilamminopropil)-1(2H)-iso-
chinolone. Ricristallizzato da una miscela di etil-
acetato e di etere di petrolio. Prismi incolori aven

ti un punto di fusione di 141°C.

Analisi elementare:

Calcolato per $C_{15}H_{17}N_3O = 255,322$:

C, 70,56; H, 6,71; N, 16,46 (%)

trovato C, 70,44; H, 6,71; N, 16,59 (%)

Maleato di 4-ciano-2-(2-N,N-dimetilamminopropil)-
1(2H)-isochinolone. Ricristallizzato da una miscela
di metanolo e di etere dietilico. Polvere cristalli
na bianca avente un punto di fusione di 177°C.

Analisi elementare:

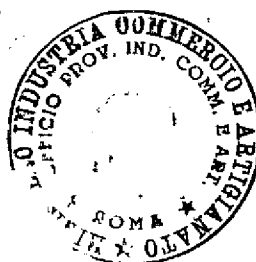
Calcolato per $C_{15}H_{17}N_3O \cdot C_4H_4O_4 = 371,396$:

C, 61,45; H, 5,70; N, 11,31 (%)

C, 61,61; H, 5,78; N, 11,33 (%)

(per riduzione conforme)

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI S.p.A.



L'Ufficio *Protezione*

Fig. 1(a)

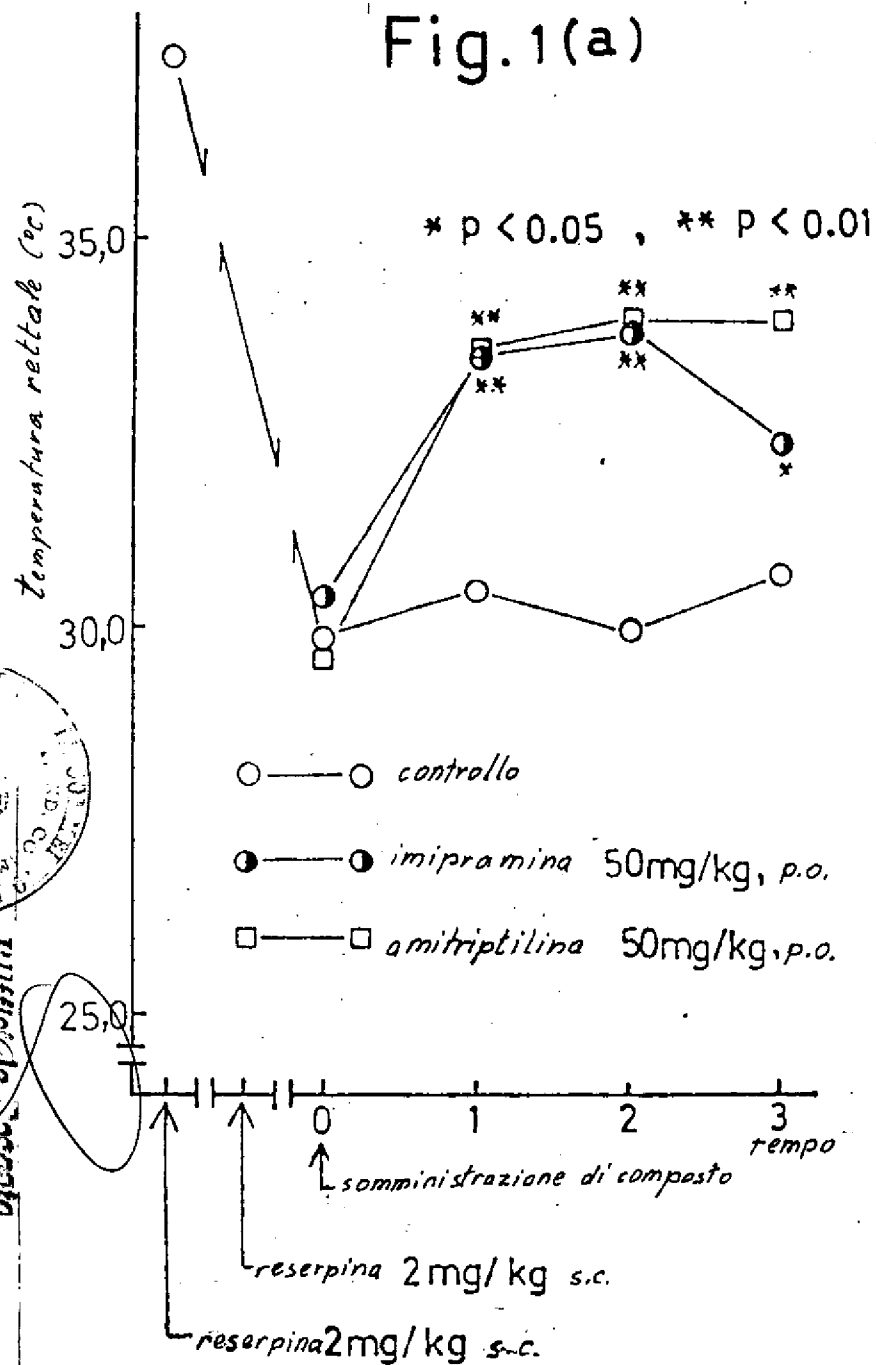
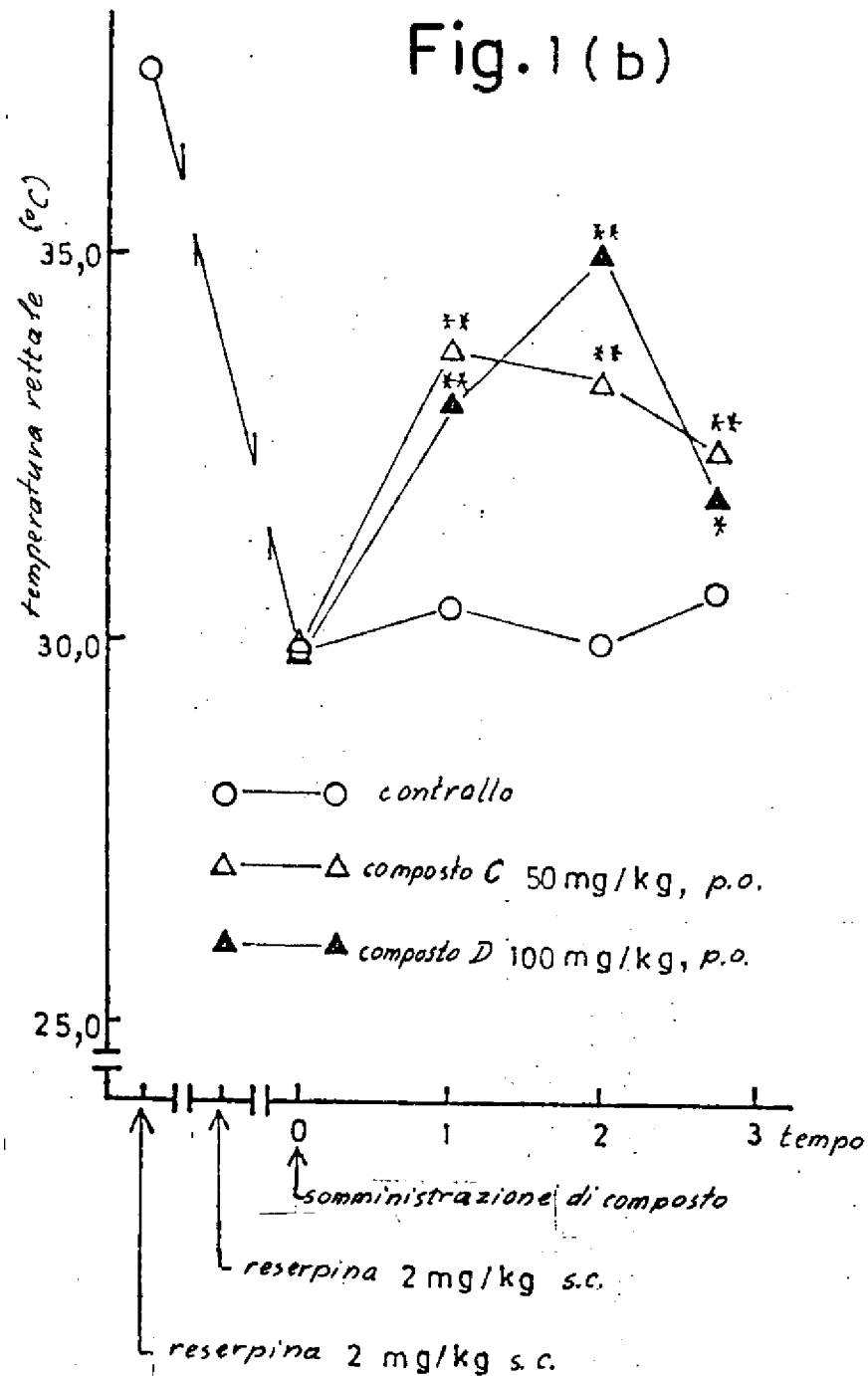


Fig. 1 (b)



495101/80

Fig. 2(a)

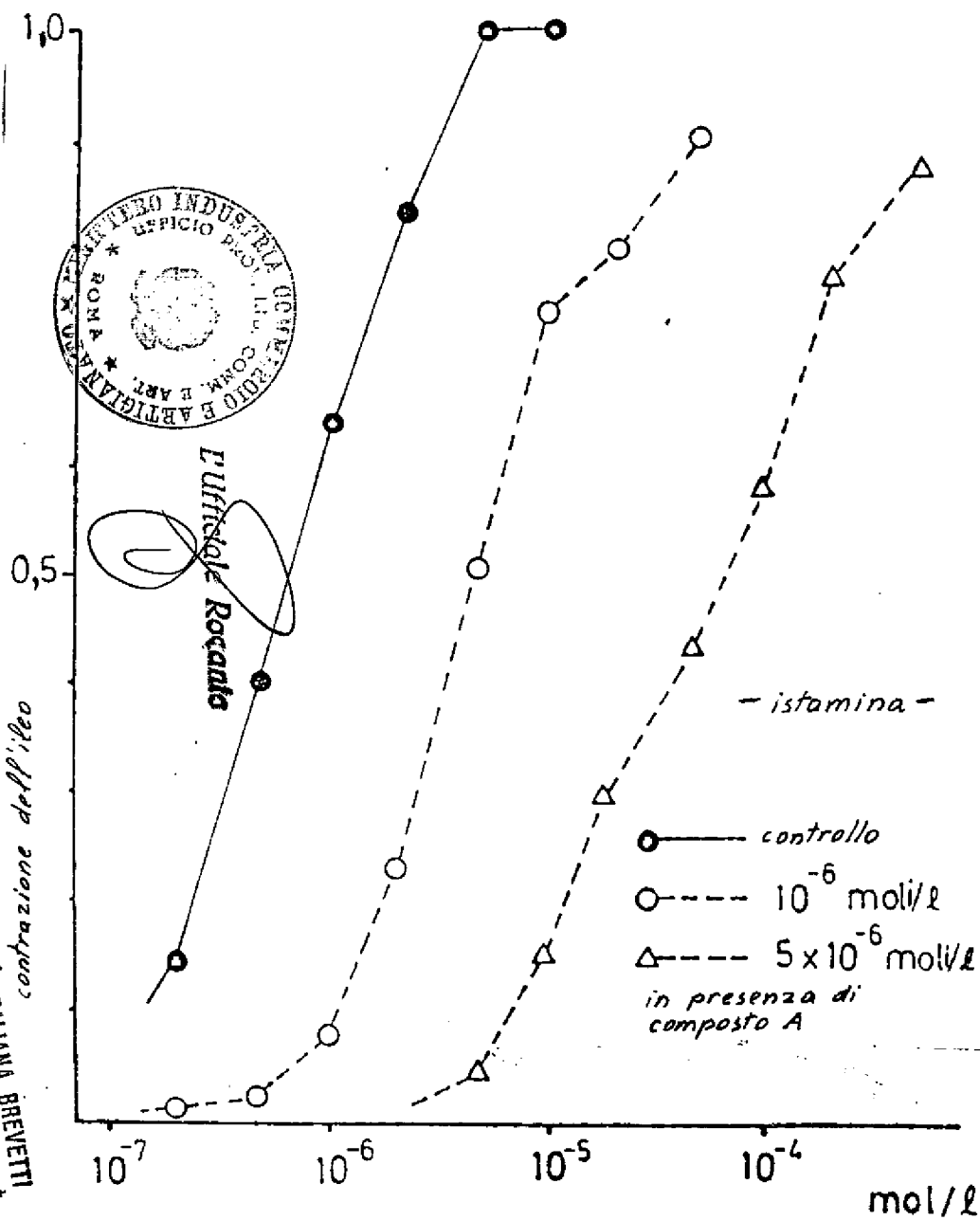
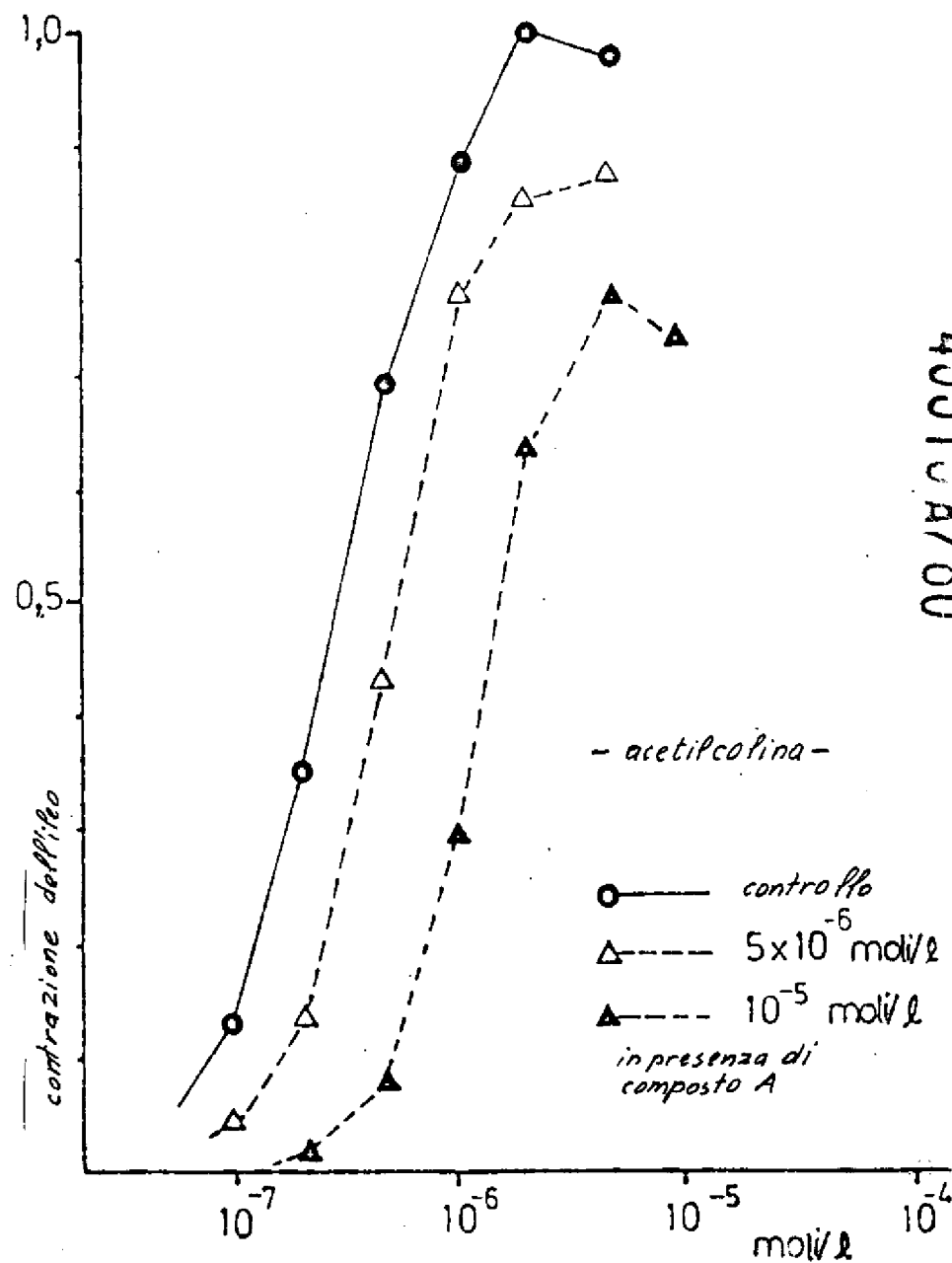
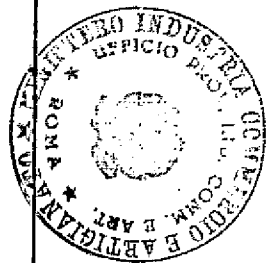


Fig. 2(b)

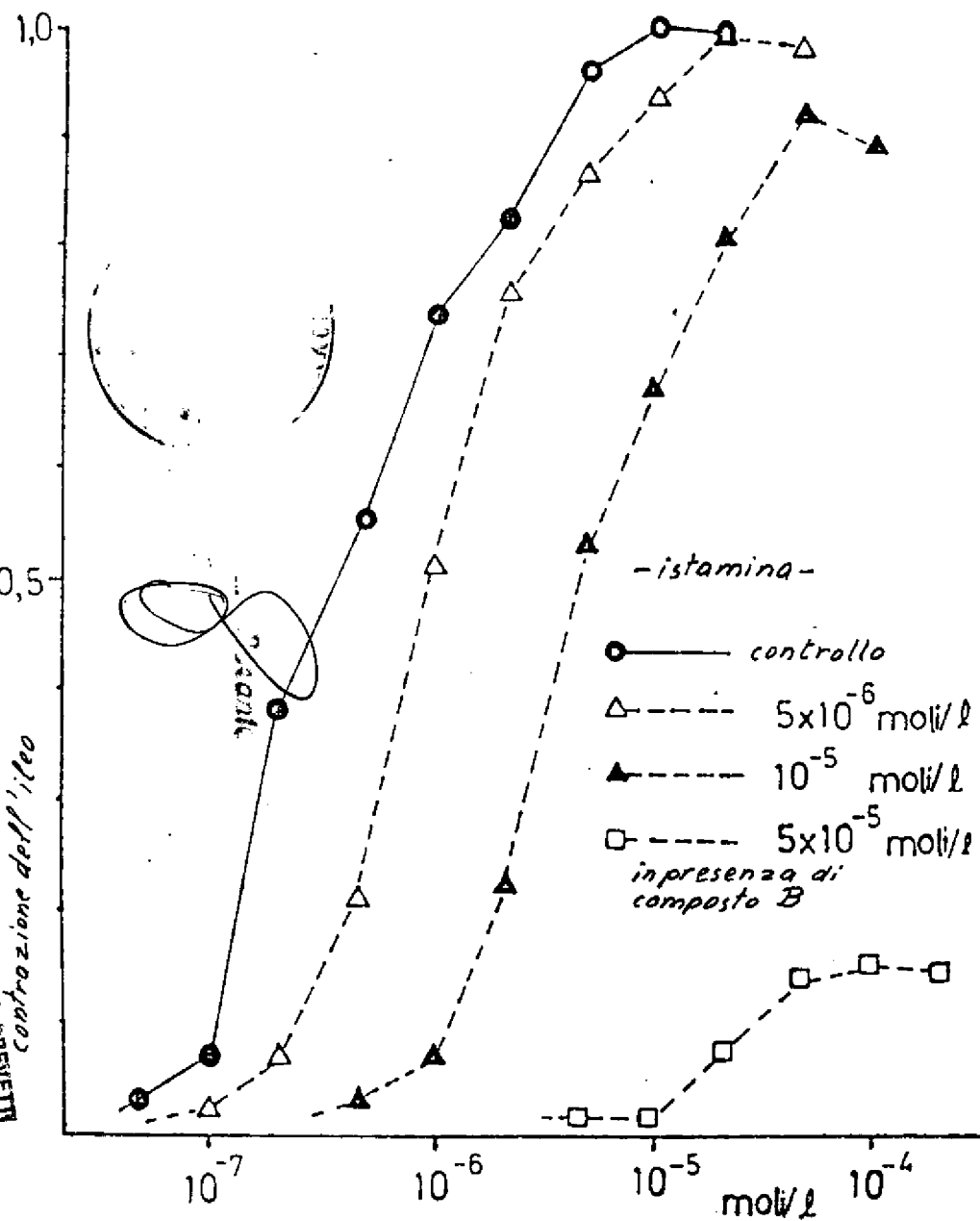


49510A/80

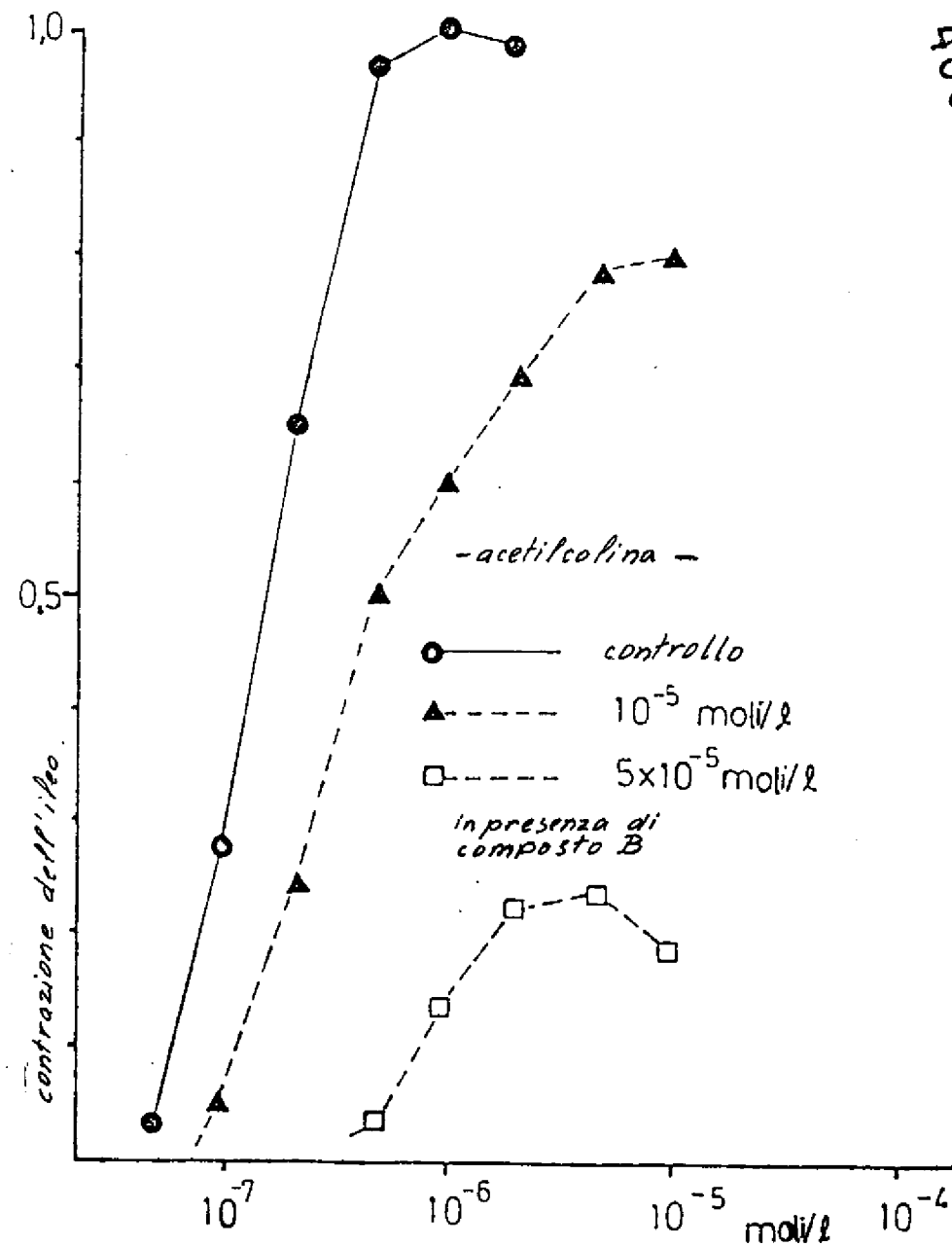


UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

P.P. MARUKO SEIYAKU CO., LTD. e TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. **BREVETTI**
SOCIETÀ ITALIANA PER L'INDUSTRIA DEL FARMACO

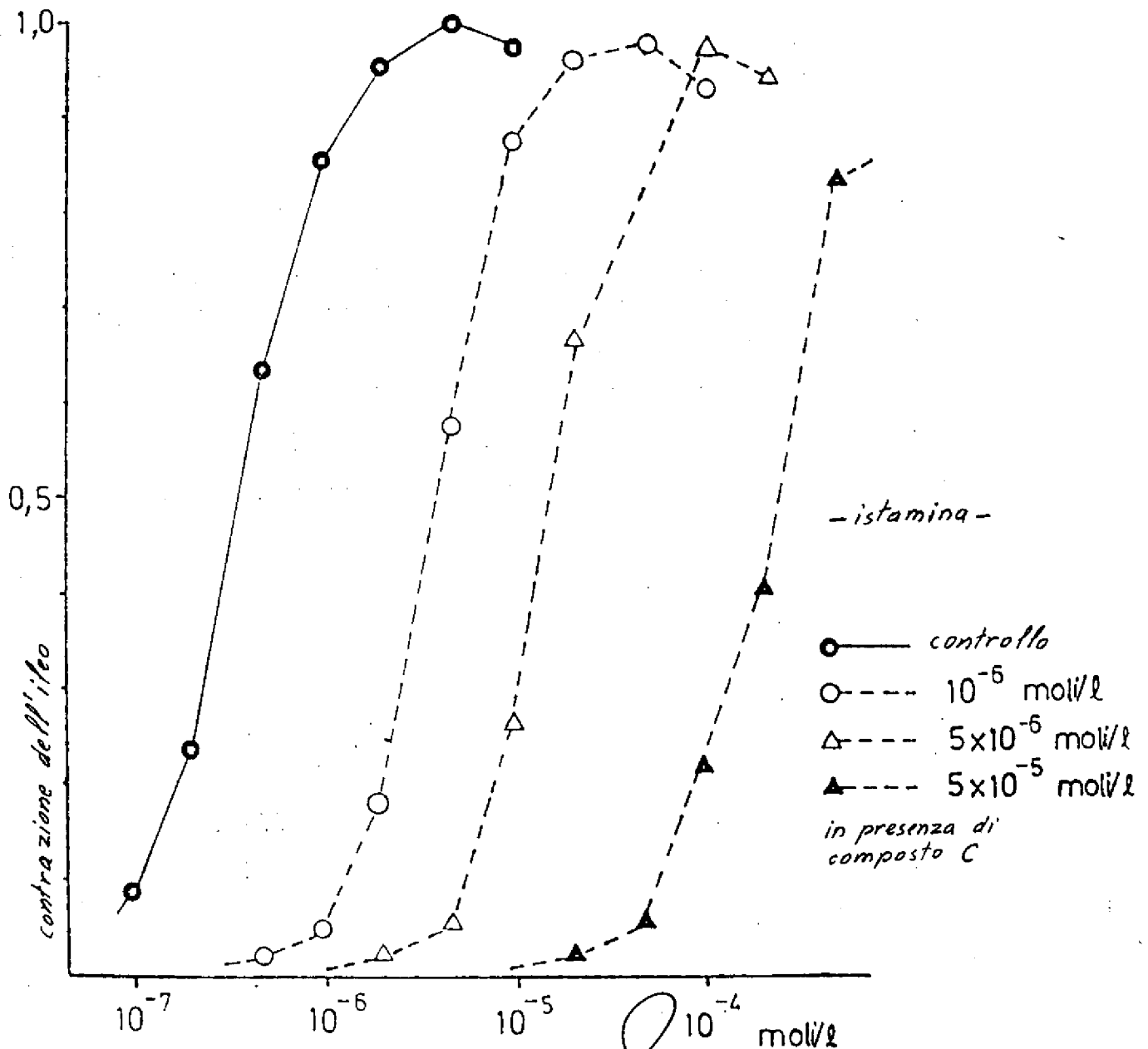


49519180



49510A/80

Fig.4(a)



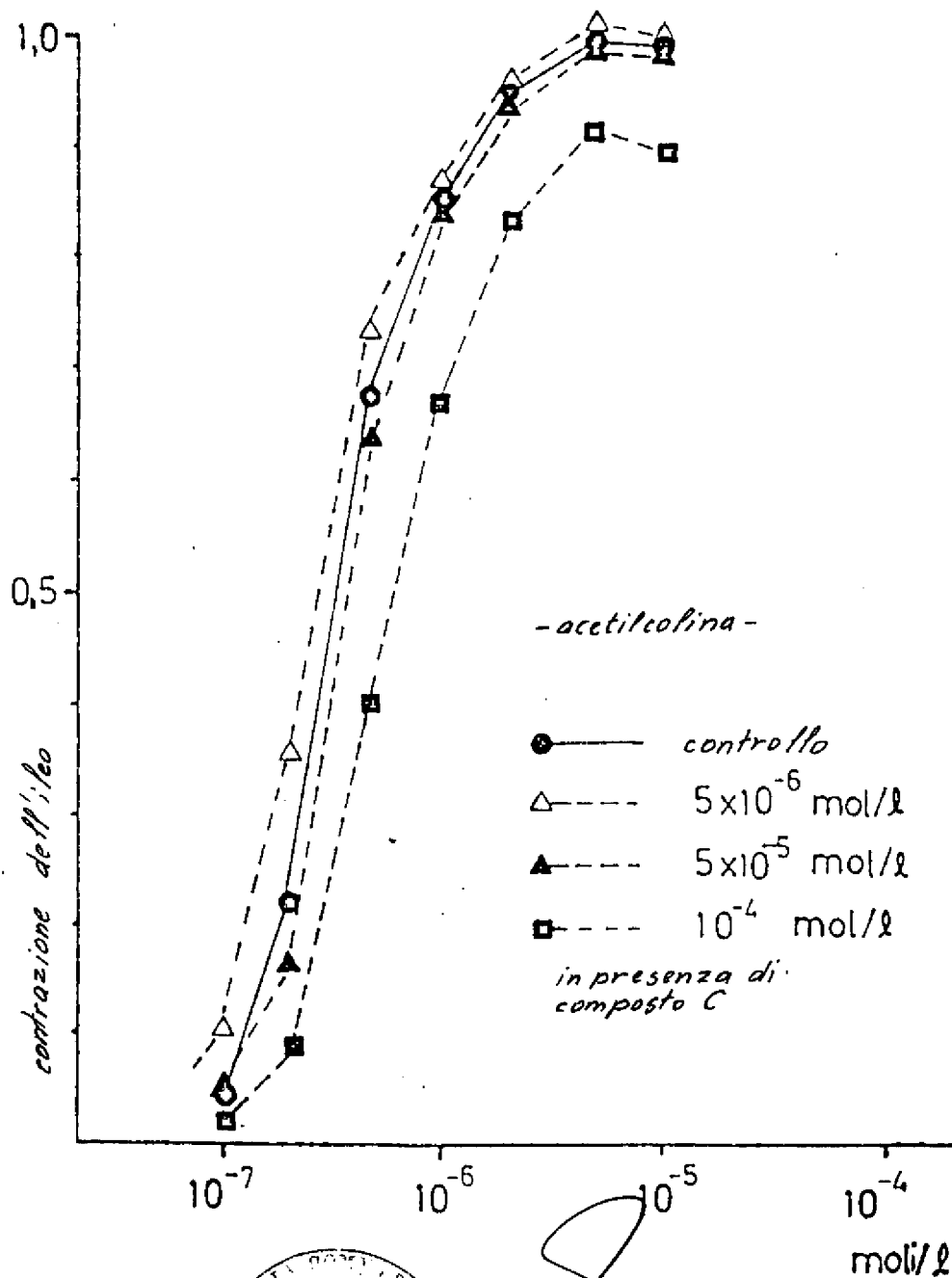
L'Ufficio Brevetti

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
CAVATTONI, DE BENEDETTI, GIUDIZIO, SALÈ s.a.s.

[Signature]

49510A/80

Fig. 4(b)



L'Uff.ale Rosario

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
CAVATTONI, DE BENEDETTI, GROSSE, SALSANO