

CO7D 211/240

P.- 44.503

ES	CO7D	211/240
CL	C-07	A61
SI	D.	K

Case 5/414 + 5/436 +
5/450 III-d

378683



16 AB

Memoria descriptiva

378683

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

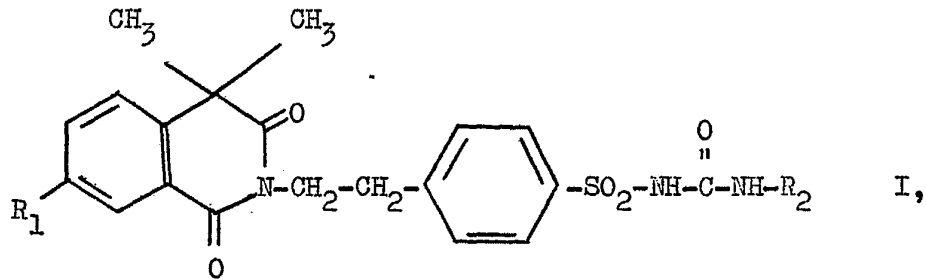
con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVA-
DOS DE ISOQUINOLEINA" (Clase Internacional CO7d)

10.4.1970

16 APR 1970

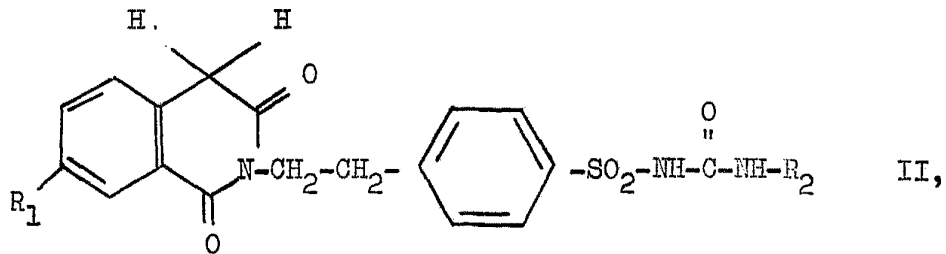
Objeto del invento son nuevos derivados de isoquinoleina de la fórmula general



5 en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo, o un radical alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y R₂ representa el radical ciclohexilo o adamantilo-(1), y de sus sales alcalinas, que se caracterizan por un muy buen efecto reductor del azúcar en la sangre en pequeñas dosis, y por una pequeña toxicidad y pequeños efectos secundarios sobre la presión sanguínea.

10 La preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I tiene lugar de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Por metilación de un compuesto de la fórmula general



15 en la que R₁ y R₂ son como se han definido inicialmente, o sus sales alcalinas.

La reacción se lleva a cabo con un agente de

16A 

5 metilación, por ejemplo mediante yoduro de metilo, preferiblemente en un disolvente tal como en dimetilformamida y convenientemente en presencia de una base, tal como por ejemplo de un alcoholato alcalino, hidróxido alcalino o carbonato alcalino, por ejemplo a temperaturas entre 0 y 120°C. La reacción se puede llevar a cabo también sin disolvente.

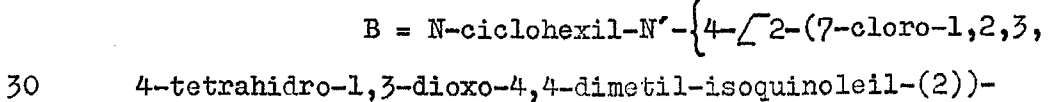
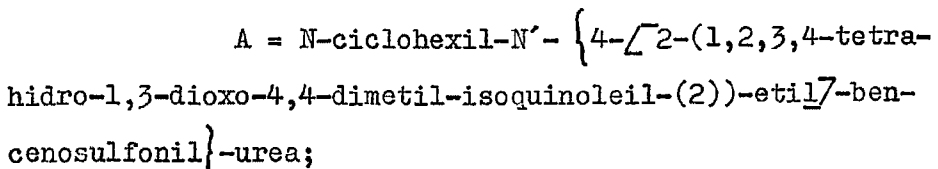
10 Los compuestos de la fórmula general I, obtenidos de acuerdo con el procedimiento, pueden ser transformados en caso deseado en sus sales alcalinas.

Los compuestos de partida utilizados en el procedimiento son parcialmente nuevos, y pueden ser preparados según procedimientos conocidos.

15 Se obtiene un compuesto de la fórmula general II, por ejemplo, por condensación de un correspondiente ácido homoftálico con 4-aminosulfonilfeniletil-(2)-amina en masa fundida y por subsiguiente reacción de la urea obtenida, preferiblemente de su sal alcalina, con un correspondiente isocianato.

20 Tal como ya se ha indicado inicialmente, los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen un muy buen efecto reductor del azúcar en la sangre en pequeñas dosis, y una pequeña toxicidad.

25 En cuanto a su efecto reductor del azúcar en la sangre, los compuestos:



10.4.1970

- 3 - 378683



etil7-bencenosulfonil}-urea;

C = N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-bencenosulfonil]-urea;

5

D = N-adamantil-(1)-N'-{4-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-bencenosulfonil]-urea;

10

E = N-adamantil-(1)-N'-{4-[2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-bencenosulfonil]-urea;

F = N-adamantil-(1)-N'-{4-[2-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-bencenosulfonil]-urea; y

15

G = N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-bencenosulfonil]-urea fueron investigados en comparación con

H = N-(4-cloro-bencenosulfonil)-N'-n-propil-urea.

20

La determinación de la dosis peroral efectiva mínima y la disminución de azúcar en la sangre que aparece en este caso (en mg %) se llevó a cabo en ratas machos (alimentadas) con un peso corporal medio de 180 g.

25

Las sales de sodio de las sustancias A-H fueron suspendidas en metilcelulosa, fueron aplicadas peroralmente mediante sonda de garganta, y la toma de sangre tuvo lugar cada hora por la cola (por cada muestra 20 µl).

30

La determinación del contenido de glucosa se realiza automáticamente en el autoanalizador-Technicon (véase U. Harding, G. Heinzl, Zeitschrift f. Klin. Chem.



5 u. Klin. Biochem. 7, cuaderno 6 (1969)) de acuerdo con el método de la hexoquinasa (fosforilación de la glucosa con ATP para formar glucosa-6-fosfato, posteriormente reducción con glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa para formar gluconato-6-fosfato, y la medición del NADPH₂, resultante al mismo tiempo a partir de NADP, tuvo lugar fotométricamente a 334 mm).

10 El efecto sobre la presión sanguínea de las sales de sodio de las sustancias A-H fue ensayado con registro conjunto de la respiración y del ritmo cardíaco en gatos narcotizados (alfa-D-(+)-glucocloralosa 50 mg/kg i.v.; uretano 250 mg/kg i.v.) con un peso de 2-3 kg mediante un aparato escritor directo de Grass. En este caso, se inyectaron las sustancias a investigar cada vez en la vena femoral derecha.

15

La siguiente tabla contiene los valores encontrados

Sustancia	Dosis efectiva mínima mg/kg p. o.	Reducción del azúcar en la sangre en mg %	Efectos secundarios sobre la presión sanguínea después de administración oral de:
A	0,62	- 14	8 mg/kg: ninguno
B	0,62	- 12	8 mg/kg: ninguno
C	0,31	- 8	8 mg/kg: ninguno
D	0,31	- 9	8 mg/kg: ninguno
E	0,62	- 20	16 mg/kg: ninguno
F	0,31	- 11	16 mg/kg: ninguno
G	0,20	- 10	16 mg/kg: ninguno
H	10,0	- 20	16 mg/kg: disminución de la presión sanguínea significativa y duradera.



Toxicidad aguda.

5 a) La toxicidad intravenosa aguda de las sales de sodio de los compuestos a investigar fue determinada en grupos cada uno de 10 ratones blancos despiertos de cría propia de la firma solicitante, con un peso corporal de 18 a 25 g. En este caso las sustancias fueron administradas a animales en ayunas durante 16 horas. Cada compuesto fue ensayado al menos en 4 dosificaciones cada vez con 10 animales por dosis. Para esto, las sales de sodio fueron disueltas en lejía de sosa 0,01 N, y en el espacio de 30 segundos se inyectaron en las venas caudales (de la cola) 0,2 ml/10 g de peso corporal de la sustancia disuelta. La DL₅₀, la dosis con cuya administración intravenosa murieron 50% de los animales en el espacio de 7 días, fue calculada de acuerdo con el método de Behrens-Kärber.

10 b) La DL₅₀ peroral fue determinada análogamente. Para esto, las sales de sodio o los ácidos libres (molidos: tamaño de grano 10 /_u) de los compuestos a investigar, fueron administrados homogeneizados en metilcelulosa al 1%, estando contenida la cantidad de sustancia a ensayar en 2 ml de suspensión en metilcelulosa por 25 g de peso corporal.

15 La siguiente tabla contiene los valores encontrados:

378683

16A3



Sustancia Toxicidad de las sales de sodio los ácidos libres
 DL₅₀g/kg p.o. DL₅₀ mg/kg i.v. DL₅₀ g/kg p.o.

Sustancia	Toxicidad de las sales de sodio DL ₅₀ g/kg p.o.	Toxicidad de los ácidos libres DL ₅₀ mg/kg i.v.	Toxicidad de los ácidos libres DL ₅₀ g/kg p.o.
A	2,0	234	15
B	2,0		
C	2,0		15
D	2,5	260	15
E	2,5	210	
F	2,5	191	15
G	1,5	300	15
H	1,116	400	1,25

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

a) 7-metoxi-isocromán-diona-(1,3)

5 40,4 g de ácido 2-carboximetil-5-hidroxi-benzoico (punto de fusión 212°C), son disueltos en una solución de 25 g de hidróxido de sodio en 400 ml de agua, y se añaden gota a gota, lentamente, a 40-50°C, 83,5 ml de sulfato de dimetilo. Por adición adecuada de lejía

10 de sosa 2 N se logra una reacción alcalina permanente de la solución. Después de 5 horas se acidifica con ácido clorhídrico 2 N y se extrae 4 veces con 300 ml cada vez de éter. La fase orgánica es secada y el disolvente es

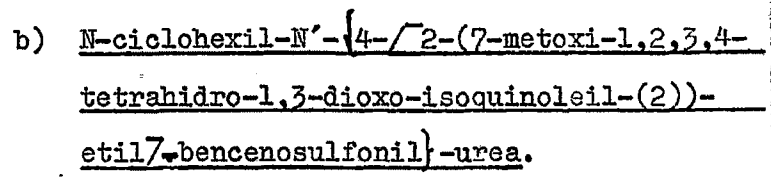
15 eliminado en vacío. El residuo es calentado bajo reflujo durante 1 hora en 200 ml de anhídrico acético, el disolvente es eliminado y el residuo es destilado en elevado vacío (destilación de recorrido corto). Punto de fusión:

10.4.1970

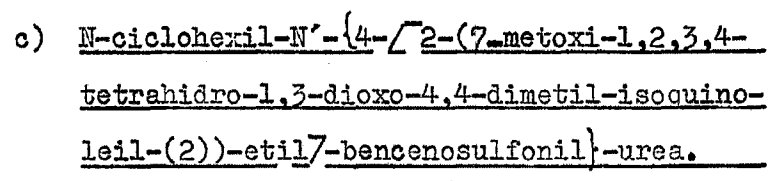
378683

16 ABR 1970

128-132°C.



5 1,03 g de 7-metoxi-isocromán-diona-(1,3) y
 1,87 g de sal de sodio de N-ciclohexil-N'-[4-(2-amino-
 etil)-bencenosulfonil]-urea son agitados en 20 ml de gli-
 col durante 3 horas a 100°C y a continuación durante 3 1/2
 horas a 140°C. Después del enfriamiento, se acidifica con
 10 ácido clorhídrico metanólico, se diluye con 80 ml de agua,
 y el producto pastoso precipitado es recristalizado en
 clorobenceno después de reposar durante la noche. Punto
 de fusión: 190°C.



15 200 mg de N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-metoxi-1,2,
 3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-isoquinoleil-(2))-etil7-benceno-
 sulfonil]-urea son disueltos en 5 ml de dimetilformamida
 20 absoluta, a esto se añaden 135 mg de ter-butilato de po-
 tasio y a continuación, a la temperatura ambiente, se aña-
 den 114 mg de yoduro de metilo disueltos en 2 ml de dime-
 tilformamida. Después de agitar durante 4 horas, se acidi-
 fica con ácido clorhídrico 2 N, se diluye con agua, se
 25 filtra con succión el producto de reacción precipitado
 y se recristaliza en metanol. Punto de fusión: 180-182°C.

30 10,5 g de N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-metoxi-1,
 2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-
 etil7-bencenosulfonil]-urea se disuelven en 500 ml. de
 acetona y se añade gota a gota, despacio, la cantidad es-

10.4.1970

378683

tequiométrica de metilato sódico disuelto en etanol a de-
52C - 02C. Se obtienen 10,1 g (91% del valor teórico) de
sal sódica de N-ciclohexil-N'-{4-2-(7-metoxi-1,2,3,4-te-
trahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil/-
5 bencenosulfonil }-urea en forma de cristales incoloros,
que sinterizan a partir de 1602C.

Análogamente fueron obtenidos los siguientes
compuestos:

N-adamantil-(1)-N'- { 4-2-(7-metoxi-1,2,3,4-
10 tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-
bencenosulfonil } -urea.

Punto de fusión de las sales sódicas: 2352-
2382C.

N-ciclohexil-N'- { 4-2-(7-etoxi-1,2,3,4-te-
15 tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-
bencenosulfonil } -urea.

Punto de fusión: 902C.

Punto de fusión: de las sales sódicas: 1752C.

N-adamantil-(1)-N'- { 4-2-(7-etoxi-1,2,3,4-
20 tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-
bencenosulfonil } -urea.

Punto de fusión: 1072C.

Punto de fusión de las sales sódicas: 2252C.

N-ciclohexil-N'- { 4-2-(7-iso-propoxi-1,2,3,4-
25 tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-
bencenosulfonil } -urea.

Punto de fusión: 1242C

Punto de fusión de las sales sódicas 1832C.

N-ciclohexil-N'- { 4-2-(7-n-butoxi-1,2,3,4-
30 tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-



bencenosulfonil } -urea.

Punto de fusión: 95°C.

Punto de fusión de las sódicas: 225°C.

5 N-ciclohexil-N' - { 4- \int 2-(1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-bencenosulfonil } -urea.

Punto de fusión: 179-181°C.

Punto de fusión de las sales sódicas: alrededor de 205°C (con descomposición).

10 N-adamantil-(1)-N' - { 4- \int 2-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-bencenosulfonil } -urea.

Punto de fusión: 119°C (en metanol)

Punto de fusión de las sales sódicas: 226°C

15 (con descomposición).

N-ciclohexil-N' - { 4- \int 2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-bencenosulfonil } -urea.

Punto de fusión: 177°C.

20 N-adamantil-(1)-N' - { 4- \int 2-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-bencenosulfonil } -urea.

Punto de fusión: 199°C (en metanol).

Punto de fusión de las sales sódicas: 232-235°C

25 (con descomposición).

N-adamantil-(1)-N' - { 4- \int 2-(7-(cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-bencenosulfonil } -urea.

Punto de fusión: 184°C (en etanol)

30 N-ciclohexil-N' - { 4- \int 2-(7-bromo-1,2,3,4-tetra-

16A



hidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil⁷-ben-
cenosulfonil } -urea.

Punto de fusión: 179°C. (en etanol).

5 Los compuestos preparados de acuerdo con el
invento pueden ser incorporados, de acuerdo con métodos
conocidos, en las formas de preparados farmacéuticos
usuales; en lo que se refiere a la indicación de los com-
puestos, se consideran principalmente tabletas y cápsulas
enchufables de gelatina. La dosis individual media en la
10 administración terapéutica es de 1 a 10 mg, preferiblemen-
te de 2,5 a 5 mg.

Esta solicitud que corresponde a la presentada
en República Federal Alemana, el 10 de Marzo de 1970,
bajo el número P 20 11 126.6, se acoge a los beneficios
15 del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-
dustrial.

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
Patente de Invención en España por veinte años son los
20 siguientes:

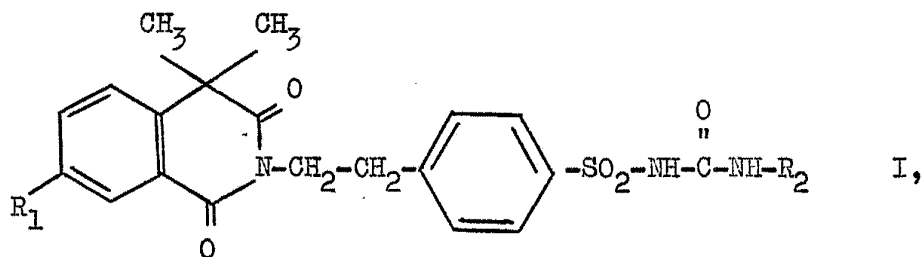
1.- Procedimiento para la preparación de nue-
vos derivados de isoquinoleina de la fórmula general I

10.4.1970

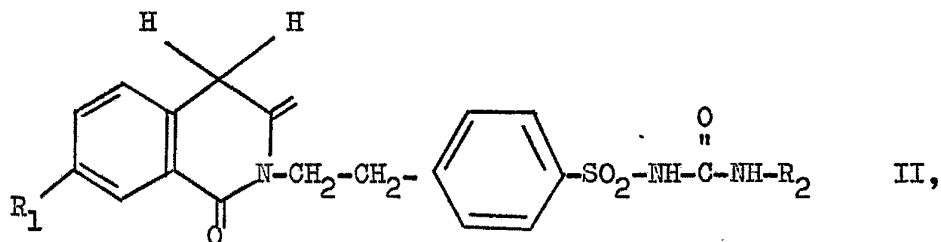
- 11 -

378683

16 APR 1970



5 en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo, o un radical alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, y R_2 significa los radicales ciclohexilo o adamantilo-(1), y de sus sales de metal alcalino, caracterizado porque se metila un compuesto de la fórmula general



10 en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, o sus sales alcalinas convenientemente en presencia de una base inorgánica u orgánica terciaria, y porque los compuestos de la fórmula general I, obtenidos de acuerdo con el procedimiento, son transformados en caso deseado en sus sales alcalinas.

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

15 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque en calidad de agente de metilación se utiliza yoduro de metilo.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones

10.4.1970



1 y 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 0°C y 120°C.

5 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un exceso de una base inorgánica u orgánica terciaria.

6.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de isoquinoleína.

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

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

Madrid, 16 ABR. 1970

P.A.

Roberto de Hoz
Sr. Podes



SAPZ

10.4.1970

378683