

P.- 44.507

Case 5/414 + 5/436 +
5/450
VII-h

SECCION TECNICA
CLASIFICACION CO7d AGI
SUBCLASE d k

378758

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad / de nacionalidad alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

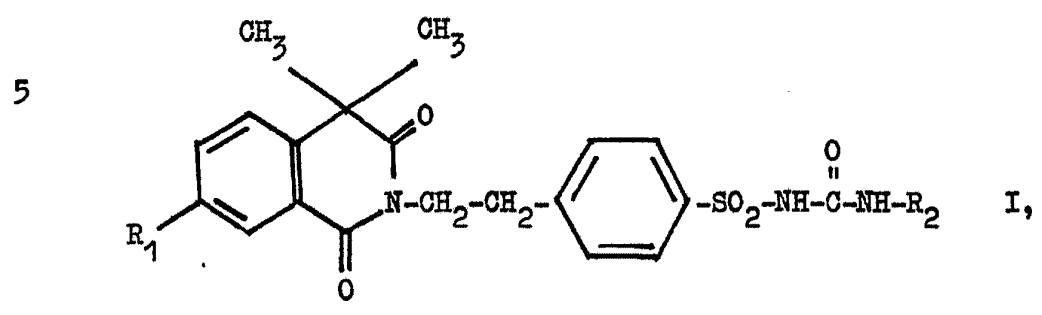
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE ISOQUINOLEINA"

(Clase Internacional CO7d)

23.4.70.



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



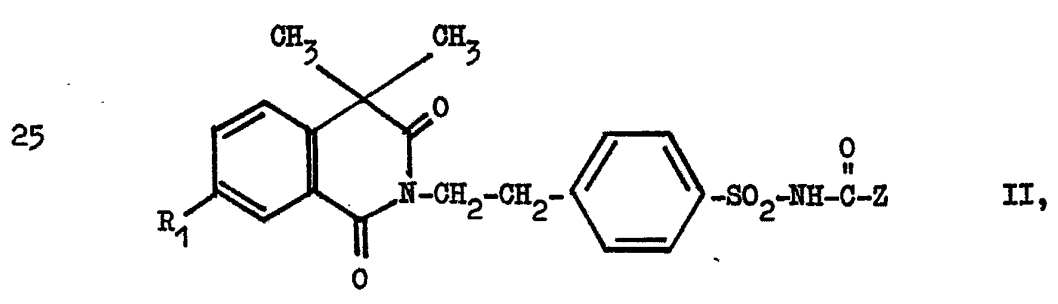
10 en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo, o un radical alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y R₂ representa el radical ciclohexilo o adamantilo (1), y de sus sales alcalinas, que se caracterizan por un

15 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.

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

20

Por reacción de un compuesto de la fórmula general



30 en la que R₁ es como se ha definido inicialmente, y Z

23.4.70.



5 significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxil o mercapto sustituido por un radical alcohilo, aralcohilo o arilo eventualmente sustituido de cualquier modo, o un radical amino eventualmente sustituido de cualquier modo una o dos veces, con una amina de la fórmula general



10 en la que R₂ es como se ha definido inicialmente.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como dioxano eventualmente en presencia de una base inorgánica o de una base orgánica terciaria, por ejemplo de trietilamina, a temperaturas entre 0 y 200°C, pero preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. En la reacción, una amina de la fórmula general III puede servir también ella misma como disolvente; y además puede ser ventajoso realizar ésta en presencia de un acelerador de la reacción, por ejemplo en presencia de una sal de la amina de la fórmula general III, tal como su acetato.

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

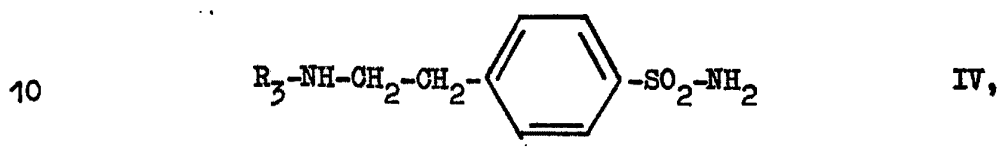
25 Los compuestos de partida utilizados en el procedimiento son parcialmente nuevos, y pueden ser preparados según procedimientos conocidos.

Un compuesto de la fórmula general II puede ser preparado por ejemplo por reacción de una sulfonamida correspondiente con un correspondiente éster de ácido clo

30
23.4.70.



rofórmico o por adición de un correspondiente mercaptano
o amina correspondiente con un sulfonilisocianato corres-
pondiente. Así, por ejemplo se puede preparar una sulfo-
namida en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno, de
5 cloro o de bromo, por reacción en primer lugar de una ben-
cenosulfonamida de la fórmula general:



en la que R₃ significa un átomo de hidrógeno o un radical
acilo, con ácido homoftálico, con un derivado de ácido
15 homoftálico con funciones carboxílicas activadas, o con
ácido 4-halógeno-homoftálico. La reacción tiene lugar en
masa fundida o en un disolvente orgánico inerte a tempe-
raturas entre 150 y 200°C. Las sulfonamidas así obteni-
das son metiladas entonces mediante un halogenuro de me-
20 tilo en presencia de una base inorgánica, tal como hidró-
xido de sodio o alcoholato de sodio; se puede utilizar
en calidad de sustancia de partida, sin embargo, también
el correspondiente ácido homoftálico metil-sustituído.

Las sulfonamidas de la fórmula general II, en
25 la que R₁ representa un radical alcoxi, pueden ser prepa-
radas por condensación de 4-aminosulfonilfeniletíl-(2)-
amina con una 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-7-alcoxi-
isocromán-diona (1,3). La reacción tiene lugar preferi-
blemente en un disolvente, tal como por ejemplo en xileno,
y a la temperatura de ebullición del disolvente utiliza-

30
23.4.70.



do en el colector separador de agua.

Las 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-7-alcoksi-
isocromán-dionas-(1,3) pueden ser preparadas por alcoholi-
cación de la 2,4,4-trimetil-7-hidroxi-isoquinoleín-diona-
5 (1,3), por subsiguiente calentamiento con lejía de sosa
acuosa bajo reflujo, y por subsiguiente acidificación. La
2,4,4-trimetil-7-hidroxi-isoquinoleín-diona-(1,3) puede
ser preparada por su parte por nitración de 2,4,4-trime-
10 til-isoquinoleín-diona-(1,3), por subsiguiente reducción
catalítica del grupo nitro, por diazotación, y por puesta
en ebullición del compuesto de diazonio resultante.

Un sulfonilisocianato puede ser preparado,
por ejemplo, por reacción de una sulfonamida correspon-
diente con fosgeno.

15 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.

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

A = N-ciclohexil-N'-{4- $\overline{2}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-
1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\overline{7}$ -bencenosul-
fonil }-urea;

25 B = N-ciclohexil-N'-{4- $\overline{2}$ -(7-cloro-1,2,3,4-
tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\overline{7}$ -
bencenosulfonil }-urea;

C = N-ciclohexil-N'-{4- $\overline{2}$ -(7-bromo-1,2,3,4-
tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\overline{7}$ -
bencenosulfonil }-urea;

30
23.4.70.

D = N-adamantil-(1)-N'-{4- $\overline{2}$ -(1,2,3,4-tetra-



hidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil-7-bence
nosulfonil }-urea;

E = N-adamantil-(1)-N'-{4-2-(7-cloro-1,2,3,
4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil-7
5 -bencenosulfonil }-urea;

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

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

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

15 La determinación de la dosis peroral efectiva
mínima y de la disminución de azúcar en la sangre que apa
rece en este caso (en mg %) de llevó a cabo en ratas ma-
chos (alimentadas) con un peso corporal medio de 180 g.
Las sales de sodio de las sustancias A-H fueron suspendi-
20 das en metilcelulosa, fueron aplicadas peroralmente median
te sonda de garganta, y la toma de sangre tuvo lugar cada
hora por la cola (por cada muestra 20 μ l).

La determinación del contenido de glucosa se
realiza automáticamente en el autoanalizador-Technicon
25 [véase U. Harding, G. Heinzl, Zeitschrift f. klin. Chem.
u. klin. Biochem. 2, cuaderno 6 (1969)] de acuerdo con
el método de la hexoquinasa (Fosforilación de la glucosa
con ATP para formar glucosa-6-fosfato, posteriormente re-
ducción con glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa para formar
gluconato-6-fosfato, y la medición del NADPH₂, resultante

30
23.4.70.



al mismo tiempo a partir de NADP, tuvo lugar fotométricamente a 334 nm).

5 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 cardiaco 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 10 la vena femoral derecha.

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
15 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.

30
23.4.70.

a) La toxicidad intravenosa aguda de las sales

10 AGO



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 35g. 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.

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

La siguiente table contiene los valores encontrados:

26.7.72

- 8 -

378758

Sustancia	Toxicidad de los ácidos libres		
	las sales de sodio DL ₅₀ g/kg p.o.	DL ₅₀ mg/kg i.v	DL ₅₀ g/kg p.o.
5	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
10	G 1,5	300	> 15
	H 1,116	400	1,25

15 Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1: N-ciclohexil-N'-{4- $\overline{2}$ -(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\overline{7}$ -bencenosulfonil}-urea.

20 1,38 g de éster metílico de ácido N-{4- $\overline{2}$ -(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\overline{7}$ -bencenosulfonil}-carbámico (punto de fusión: 146-148°C) son disueltos en 4 ml de dioxano absoluto. Se añaden 0,3 g de ciclohexilamina y se calienta la mezcla de reacción durante 3 horas a una temperatura del baño de 120°C, siendo separados por destilación, a través de una columna de Vigreux, el metanol resultante y una parte del dioxano. El dioxano restante se elimina en vacío. Se añade agua al residuo, se acidifica con ácido acético glacial y se separa el producto de reacción pastoso precipitado. Para la posterior purificación, se

30
23.4.70.

5 MAY 1954

recristaliza en metanol y en acetato de etilo. Punto de fusión: 179-181°C.

10,5 g de N-ciclohexil-N'-{4- $\overline{2}$ -(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2)-etil $\overline{7}$ -bencenosulfonil}-urea se disuelven en 500 ml. de acetona y se añade gota a gota, despacio, la cantidad estequiométrica de metilato sódico disuelto en etanol a de -5°C - 0°C. Se obtienen 10,1 g (91% del valor teórico) de sal sódica de N-ciclohexil-N'-{4- $\overline{2}$ -(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2)etil $\overline{7}$ -bencenosulfonil}-urea en forma de cristales incoloros, que sinterizan a partir de 160°C.

Ejemplo 2: N-adamantil-(1)-N'-{4- $\overline{2}$ -(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\overline{7}$ -bencenosulfonil}-urea.

Preparada a partir de éster metílico de ácido N-{4- $\overline{2}$ -(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\overline{7}$ -bencenosulfonil}-carbámico y adamantil-(1)-amina, análogamente al ejemplo 1. Punto de fusión de la sal de sodio: 235-238°C.

Ejemplo 3: N-ciclohexil-N'-{4- $\overline{2}$ -(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\overline{7}$ -bencenosulfonil}-urea.

Una solución de 1,0 g de éster tiopropílico de ácido N-{4- $\overline{2}$ -(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\overline{7}$ -bencenosulfonil}-carbámico y 0,3 g de ciclohexilamina en 5 ml de dioxano absoluto es calentada a 100°C durante 2 1/2 horas. Se elimina el disolvente en vacío, al residuo obtenido se añade agua y algo de ácido acético glacial, y se extrae el pro-

30
23.4.70.



ducto con cloroformo. La fase en cloroformo es lavada con agua, es secada sobre sulfato de sodio y es concentrada por evaporación en vacío. El aceite remanente cristaliza después de varias trituraciones con éter o acetato de etil

5 lo. Punto de fusión: 177-179°C.

Ejemplo 4: N-ciclohexil-N'-{4- $\overline{2}$ -(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\overline{7}$ -bencenosulfonil}-urea.

300 mg de N-{4- $\overline{2}$ -(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\overline{7}$ -bencenosulfonil}-urea. (p. de f.: 177-180°C) y 90 g de ciclohexilamina son calentados a ebullición durante 1 hora en una mezcla de 11 ml de tolueno absoluto y 1 gota de ácido acético glacial. Se separa por filtración el precipitado, y se concentra el filtrado por evaporación en vacío. El residuo oleoso se vuelve gradualmente sólido al

10 añadir acetato de etilo, y se recristaliza en metanol el producto bruto obtenido. Punto de fusión: 179-181°C.

15

Ejemplo 5: N-ciclohexil-N'-{4- $\overline{2}$ -(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\overline{7}$ -bencenosulfonil}-urea.

20

La mezcla de 4,6 ml de tolueno, 0,2 ml de ácido acético glacial, 1,07 g de N-bencil-N'-{4- $\overline{2}$ -(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\overline{7}$ -bencenosulfonil}-urea (punto de fusión: 167-169°C) y 2,0 g de ciclohexilamina es calentada a 115°C durante 4 horas. Después de eliminar el disolvente en vacío, el residuo es mezclado con agua. Se acidifica a pH 5 con ácido acético glacial, se separa por decantación, y se concentra por evaporación en vacío el residuo con

25

30

23.4.70.



tolueno. El producto bruto remanente es recristalizado varias veces en metanol. Punto de fusión: 177-179°C.

Ejemplo 6: N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfonil}-urea.

Una mezcla de 1,55 g de N-morfolinocarbonil-4-[2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfonamida, 3,0 g de ciclohexilamina, 7 ml de tolueno y 0,3 ml de ácido acético glacial es calentada durante 3 horas a 115°C. Se concentra la mezcla de reacción por evaporación en vacío, se mezcla el residuo con agua y con ácido acético glacial, se separa por decantación, se añade tolueno al producto oleoso y se concentra nuevamente por evaporación en vacío. El producto bruto es purificado a continuación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/acetona = 9/1).

Punto de fusión: 177-179°C.

Análogamente a los ejemplos 1-6 fueron obtenidos los siguientes compuestos:

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

Punto de fusión de las sales sódicas: 235 - 238°C.

N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-etoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfonil}-urea.

Punto de fusión: 90°C.

Punto de fusión de las sales sódicas: 175°C.



N-adamantil-(1)-N'- {4-(7-etoxi-1,2,3,4-tetra
hidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-bence
nosulfonil }-urea.

Punto de fusión: 107°C.

5 Punto de fusión de las sales sódicas: 225°C.

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

Punto de fusión 124°C.

10 Punto de fusión de las sales sódicas 183°C.

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

Punto de fusión: 95°C.

15 Punto de fusión de las sales sódicas: 225°C.

N-ciclohexil-N'- {4-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1,
3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-bencenosulfo-
nil }-urea.

Punto de fusión: 179° - 181°C.

20 Punto de fusión de las sales sódicas: alrede
dor de 205°C (con descomposición).

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

25 Punto de fusión: 119°C (en metanol)

Punto de fusión de las sales sódicas: 226°C
(con descomposición).

N-ciclohexil-N'- {4-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetra
hidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-bence
nosulfonil }-urea.

30
23.4.70.

378758

5 MAY. 1970



Punto de fusión 177°C.

N-adamantil-(1)-N'-{4- \int -(1,2,3,4-tetrahi-
dro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil \int -bence-
nosulfonil }-urea.

5

Punto de fusión: 199°C (en metanol).

Punto de fusión de las sales sódicas: 232 -
235°C (con descomposición).

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

10

Punto de fusión: 184°C (en etanol).

N-ciclohexil-N'-{4- \int -(7-bromo-1,2,3,4-tetra-
hidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil \int -bence-
nosulfonil }-urea.

15

Punto de fusión 179°C (en etanol).

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

20

La presente solicitud que corresponde a la
presentada en la República Federal Alemana, el 10 de Mar-
zo de 1.970, bajo el número P 20 11 126,0, se acoge a los
beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-
piedad Industrial.

25

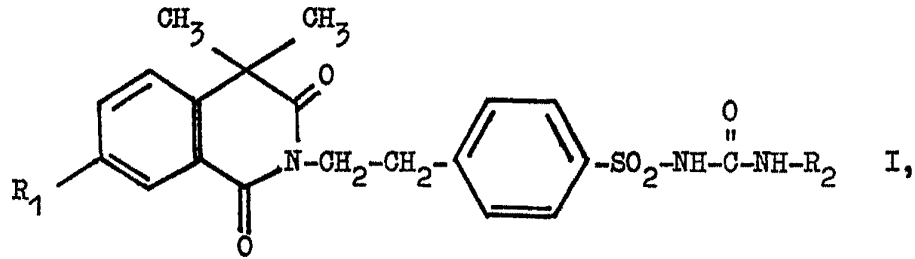
23.4.70.



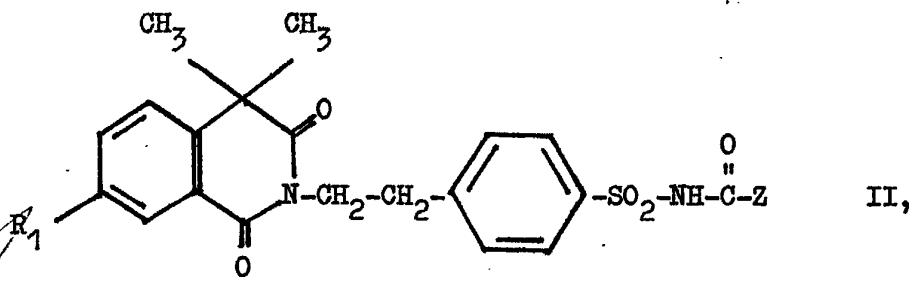
REIVINDICACIONES

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 siguientes:

5 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de isoquinoleina de fórmula general I



en la que R¹ significa un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo, o un radical alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, y R² significa los radicales ciclohexilo o adamanti-
10 lo-(1), y de sus sales de metal alcalino, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que R¹ es como se ha definido inicialmente y Z sig-

23.4.70.

9

378758

5 MAY



nifica un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o mercapto
sustituído por un radical alcohilo, aralcohilo o arilo,
eventualmente sustituido de cualquier modo o un radical
amino eventualmente sustituido de cualquier modo una o
5 dos veces, con una amina de la fórmula general



en la que R² es como se ha definido inicialmente, even-
tualmente en presencia de una base orgánica u inorgánica
terciaria, y porque los compuestos de la fórmula general
I, obtenidos de acuerdo con el procedimiento son transfor-
10 mados en caso deseado en sus sales alcalinas.

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

3.- Procedimiento según las reivindicaciones
15 1 y 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo
a temperaturas entre 0°C y 200°C.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones
1 y 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo
en presencia de un agente acelerador de la reacción.

20 5.- Procedimiento según las reivindicaciones
1 y 4, caracterizado porque en calidad de agente acelera-
dor de la reacción se utiliza una sal de la amina de la
fórmula general III, por ejemplo, de su acetato.

25 6.- Procedimiento para la preparación de nue-
vos derivados de isoquinoleina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que

23.4.70.

378758




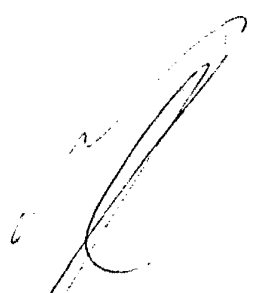
antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 5 MAY. 1970

P. A.

Alberio de la Torre
For Power 


G.D.S.
23.4.70.

378758