

378759

Case 5/414 + 5/436 +
5/450

VIII-1 INVENCIÓN TECNOLÓGICA

INVENCIÓN I. P. C.	
607	AG1
SUBCLAS: d	K

Memoria descriptiva

2 MAY



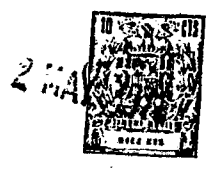
para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

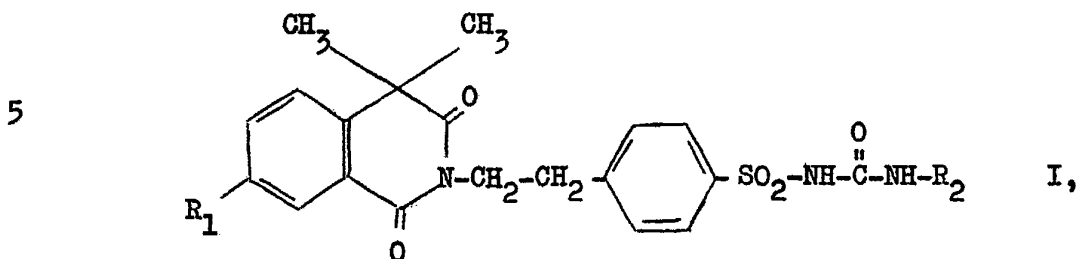
entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE ISOQUINOLEINA"
(Clase Internacional C07d)



Objeto del invento son nuevos derivados de iso-quinoleina de la fórmula general

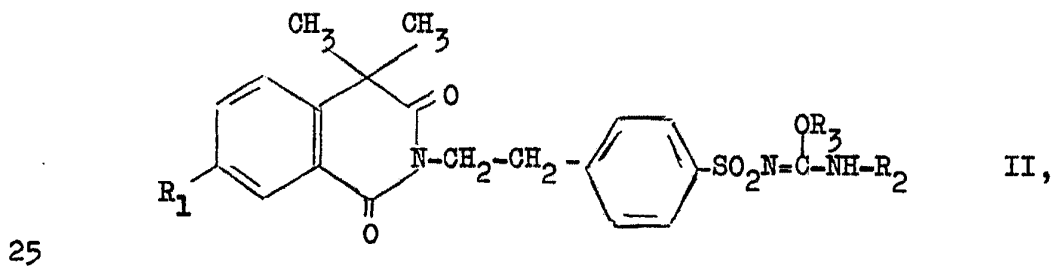


10 en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo, o un radical alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y R_2 representa el radical ciclohexilo o adamantilo-(1), y de sus sales alcalinas, que se caracterizan por un muy buen efecto reductor del azúcar en la sangre en pequeñas dosis, y por una pequeña toxicidad y pequeños efectos secundarios sobre la presión sanguínea.

15

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

20 Por desalcoholación de una urea de la fórmula general



en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, y R_3 representa un radical alcohilo, aralcohilo o arilo eventualmente sustituido de cualquier modo.

30 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua/dioxano, y en pre



sencia de un ácido, por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico concentrado, el cual puede servir él mismo como disolvente, a temperaturas elevadas, por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

5 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.

10 Un compuesto de fórmula general II puede ser preparado por ejemplo por reacción de un halogenuro de ácido sulfónico correspondiente con una urea correspondientemente O-alcoholado en presencia de la cantidad estequiométrica de una base inorgánica u orgánica terciaria.

15 Un halogenuro de ácido sulfónico necesario para esto, se obtiene, por ejemplo, por clorosulfonación del correspondiente compuesto fenílico, que por su parte se obtiene por condensación de feniletíl-(2)-amina con un correspondiente derivado de ácido bromoftálico.

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:

A = N-ciclohexil-N'-{4-[-(1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfonil}-urea;

30 B = N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-cloro-1,2,3,4-te-



trahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil-7-bencenosulfonil}-urea;

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

D = N-adamantil-(1)-N'-{4-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil-7-bencenosulfonil}-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-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-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.

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

La determinación del contenido de glucosa se realiza automáticamente en el autoanalizador-Technicon

Vease U. Harding, G. Heinzl, Zeitschrift f. klin. Chem.



u. klin. Biochem. Z, cuaderno 6 (1969)7 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 nm).

El efecto sobre la presión sanguínea de las sales de sodio de las sustancias A-H fué ensayado con registro conjunto de la respiración y del ritmo cardiaco en gatos narcotizados (alfa-D-(+)-glucocloralosa 50 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.

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.

16 AGO



Toxicidad aguda

5

10

15

20

25

a) La toxicidad intravenosa aguda de las sales de sodio de los compuestos a investigar fué 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 fué 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 DL_{50} , la dosis con cuya administración intravenosa murieron 50% de los animales en el espacio de 7 días, fué calculada de acuerdo con el método de Behrens-Kärber.

b) La DL_{50} peroral fué determinada análogamente. Para esto, las sales de sodio o los ácidos libres (molidos: tamaño de grano 10μ) 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 corporal.

La siguiente tabla contiene los valores encontrados:

26.7.72

378759



Sustancia	Toxicidad de			
	las sales de sodio		los ácidos libres	
	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	
10	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: N-ciclohexil-N'-(4-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil-bencenosulfonyl)-urea.

1 g de éter metílico de N-ciclohexil-N'-(4-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil-bencenosulfonyl)-isourea [Punto de fusión: 110°C, preparado a partir de cloruro de 4-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil-bencenosulfonylo (punto de fusión: 126 - 127°C) y éter metílico de N-ciclohexilisourea (aceite, obtenido a partir del correspondiente tosilato de punto de fusión 148-151°C) en tolueno, en presencia de la cantidad estequiométrica de trietilamina a 90-100°C es calentado a 90-100°C durante 10-15 minutos en 20 ml de ácido clorhídrico concentrado o en 20 ml de ácido clorhídrico concentrado: dioxano = 1:1.

25.4.70

- 7 - 378759



El producto bruto obtenido es purificado por cristalización en metanol y metiletilcetona. Punto de fusión: 180-182°C.

10,5 g de N-ciclohexil-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2)-etil $\sqrt{7}$ -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- $\sqrt{2}$ -(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2)etil $\sqrt{7}$ -bencenosulfonil }-urea en forma de cristales incoloros, que sinterizan a partir de 160°C.

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

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

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

20 N-ciclohexil-N'- { 4- $\sqrt{2}$ -(7-etoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\sqrt{7}$ -bencenosulfonil } -urea.

Punto de fusión: 90°C.

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

25 N-adamantil-(1)-N'- { 4- $\sqrt{2}$ -(7-etoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\sqrt{7}$ -bencenosulfonil } -urea.

Punto de fusión: 107°C.

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

30 N-ciclohexil-N'- { 4-(7-isopropoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\sqrt{7}$ -bence-



2 MA

nosulfonil}-urea.

Punto de fusión 124°C.

Punto de fusión de las sales sódicas 183°C.

5 N-ciclohexil-N'-{ 4- $\overline{2}$ -(7-n-butoxi-1,2,3,4-tetra
hidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil}-bence-
nosulfonil}-urea.

Punto de fusión 95°C.

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

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

Punto de fusión: 179-181°C.

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

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

Punto de fusión: 119°C (en metanol)

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

N-ciclohexil-N'-{ 4- $\overline{2}$ -(7-cloro-1,2,3,4-tetrahi-
dro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil}-benceno-
sulfonil}-urea.

Punto de fusión 177°C.

25 N-adamantil-(1)-N'-{ 4- $\overline{2}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1,
3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil}-bencenosulfo-
nil}-urea.

Punto de fusión: 199°C (en metanol)

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

25.4.70



N-adamantil-(1)-N'-{ 4- $\sqrt{2}$ -(7-cloro-1,2,3,4-tetra
hidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\sqrt{7}$ -bence-
nosulfonil }-urea.

Punto de fusión: 184°C (en etanol)

5 N-ciclohexil-N'-{ 4- $\sqrt{2}$ -(7-bromo-1,2,3,4-tetrahi-
dro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil $\sqrt{7}$ -benceno-
sulfonil }-urea.

Punto de fusión 179°C (en etanol).

10 Los compuestos preparados de acuerdo con el in-
vento pueden ser incorporados, de acuerdo con métodos co-
nocidos, en las formas de preparados farmacéuticos usuales;
en lo que se refiere a la indicación de los compuestos, se
consideran principalmente tabletas y cápsulas enchufables
de gelatina. La dosis individual media en la administración
15 terapéutica es de 1 a 10 mg, preferiblemente de 2,5 a 5 mg.

La presente solicitud, que corresponde a la pre-
sentada en la República Federal Alemana, el 10 de Marzo de
1.970, bajo el Nº P 20 11 126.6, se acoge a los beneficios
del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
20 trial.

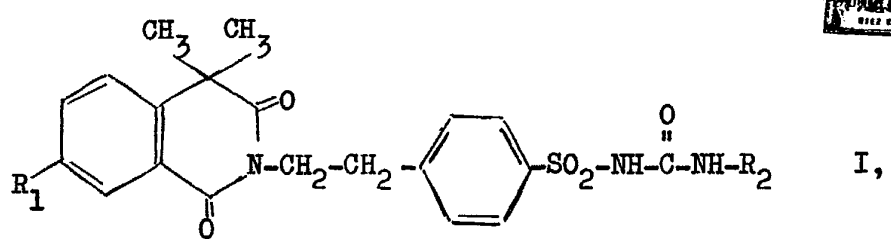
REIVINDICACIONES

25 Los puntos de invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
te de Invención en España, por VEINTE años, son los siguien-
tes:

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

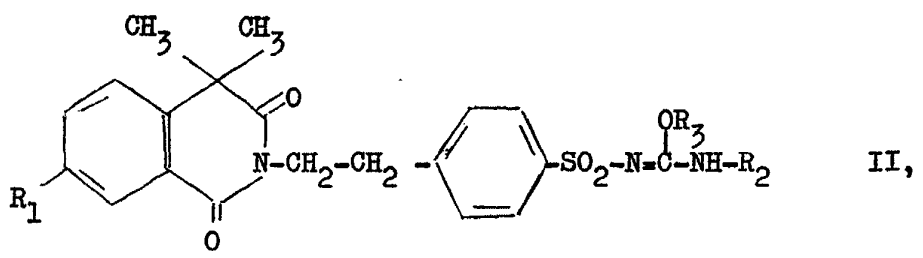
30
25.4.70

- 10 - 378759



5 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 adamantilo-(1), y de sus sales de metal alcalino, caracterizado porque se desalcohila, en presencia de un ácido, una urea de fórmula general 2

10



15 en la que R₁ y R₂ son como se han definido inicialmente, y R₃ representa un radical alcohilo, aralcohilo o arilo, eventualmente sustituido de cualquier modo y porque los compuestos de la fórmula general I obtenidos de acuerdo con el procedimiento son transformados en caso deseado en sus sales alcalinas.

20

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

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la desalcoholación se lleva a cabo en presencia de ácidos clorhídrico concentrado.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo hasta

30
25.4.70



la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

5. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de isoquinoleina.

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

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 MAY. 1970

P.A.

Alberto de Eizaburu
For Forges
Artes

10

15

20

25

30
JQ
25.4.70

378759