

P.- 44.509
Case 5/414 + 5/436 +
5/450

IX- j

CLAS.	607	AGI
SUBCLAS.	d	k

378760



Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad / ~~nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal -
Alemana.

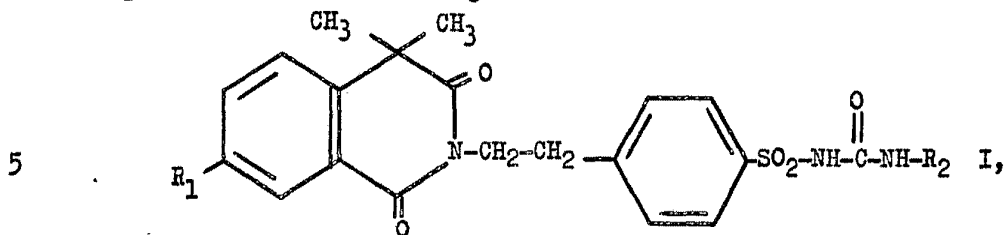
por: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE ISOQUINOLEINA". (Clase Internacional Co7d).

24.4.1970

- 1 -

POOR
QUALITY

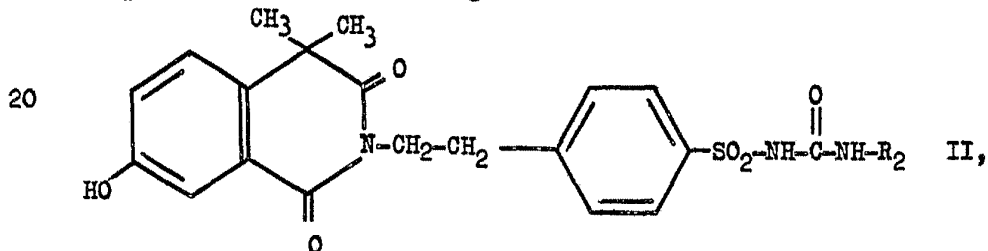
Objeto del invento son nuevos derivados de isoquinoleína de la fórmula general



en la que R_1 representa 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 defectos secundarios sobre la presión sanguínea.

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

Por alcoholación de un compuesto de 7-hidroxiisoquinoleína de la fórmula general



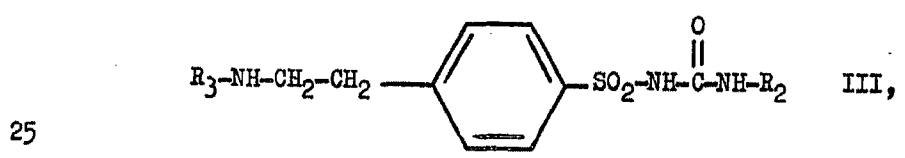
en la que R_2 es como se ha definido inicialmente, o de su sal alcalina.

La introducción de un radical alcoholo con 1
 a 4 átomos de carbono tiene lugar mediante un agente de
 alcoholación, convenientemente en un disolvente, por
 ejemplo en dimetilformamida y convenientemente en pre-
 5 sencia de una base inórganica u orgánica terciaria, por
 ejemplo de un alcoholato alcalino, hidróxido alcalino
 o carbonato alcalino, y a temperaturas hasta del punto
 de ebullición del disolvente utilizado. La reacción se
 puede llevar a cabo también sin disolvente. La introduc-
 10 ción del radical metilo tiene lugar mediante yoduro de
 metilo o sulfato de dimetilo en presencia de una base
 inórganica u orgánica terciaria.

Los compuestos de la fórmula general I, obta
 nidos de acuerdo con el procedimiento, pueden ser trans-
 15 formados en caso deseado en sus sales alcalinas.

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

Un compuesto de 7-hidroxiisoquinolefina de la
 20 fórmula general II se obtiene por ejemplo por condensa-
 ción de un correspondiente derivado de ácido homoftáli-
 co con una urea de la fórmula general



en la que R₂ es como se ha definido inicialmente y R₃
 representa un átomo de hidrógeno o un radical acilo, en

378760



masa fundida.

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 la sangre, los compuestos:

A = N-ciclohexil-N'-(4-[2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2)-etil]-bencenosulfonyl)-urea fueron investigados en comparación con

B = N-(4-cloro-bencenosulfonyl)-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 machos (alimentadas) con un peso corporal medio de 180 g. Las sales de sodio de las sustancias A-B 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. 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

378760



fotométricamente a 334 nm.).

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-(+)-gluocloralosa 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.

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	0,20	- 10	16 mg/kg: ninguno
B	10,0	- 20	16 mg/kg: disminución de la presión sanguínea significativa y duradera.

25.7.72
FC

378760

8 MAY 1970



Toxicidad aguda.

5 a) La toxicidad intravenosa aguda de las sa-
les de sodio de los compuestos a investigar fue determi-
nada en grupos cada uno de 10 ratones blancos despiertos
de cría propia de la firma solicitante, con un peso cor-
poral 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 sa-
10 les 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 ad-
ministración intravenosa murieron 50% de los animales -
15 en el espacio de 7 días, fue calculada de acuerdo con -
el método de Behrens-Kärber.

20 b) La DL₅₀ peroral fue determinada análogamen-
te. 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 sustan-
cia a ensayar en 2 ml de suspensión de metilcelulosa por
25 g de peso corporal.

25 La siguiente tabla contiene los valores en -
contrados:

Sustancia	las sales de sodio DL g/kg p.o. 50	Toxicidad de los ácidos libres	
		DL ₅₀ mg/kg i.v.	DL ₅₀ g/kg p.o.
A	1,5	300	15
30 B	1,5	300	1,25

378760



Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

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

10 2 g de 7-hidroxi-4,4-dimetilisocromán-diona-(1,3) [p. de f.: 170-173°C, preparada a partir de ácido dimetilhomoftálico por nitración, por reducción del grupo nitro, por diazotación y por puesta en ebullición de la solución de sal de diazonio] y 3,5 g de sal de sodio de N-ciclohexil-N' - [4-(2-amino-etil)-bencenosulfonil] -urea son agitados a 140°C durante 5 horas en 20 ml de glicol. Después del enfriamiento, se acidifica con ácido clorhídrico metanólico, se diluye con agua, se filtra con succión el precipitado separado, y se recrystaliza en clorobenceno. El producto impuro obtenido (2,5 g) es disuelto en 20 ml de dimetilformamida, a esto se añaden 1 g de ter-butilato de potasio y a continuación 0,8 g de yoduro de metilo. Después de agitar durante 3 horas a la temperatura ambiente, se acidifica con ácido clorhídrico 2 N, se diluye con agua y se recrystaliza en metanol el producto de reacción precipitado. Punto de fusión: 180-182°C.

15
20
25 10,5 g de N-ciclohexil-N' - {4- [2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isocinoleil-(2))-etil] -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

378760



valor teórico) de sal sódica de N-ciclohexil-N' { 4- [2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2)etil] -bencenosulfonil } -urea en forma de cristales incoloros, que sinterizan a partir de 160°C.

5 Analogamente a los ejemplos 1- 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.

10 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.

15 Punto de fusión: 90°C.

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

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

20 Punto de fusión: 107°C.

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))-etil] -bencenosulfonil } -urea.

25 Punto de fusión: 124°C.

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))-etil] -bencenosulfonil } -urea.

30 Punto de fusión: 95°C.

378760



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

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 compuestos, se consideran principalmente tabletas y cápsulas enchufables de gelatina. La dosis individual media en la administración terapéutica es de 1 a 10 mg, preferiblemente de 2,5 a 5 mg.

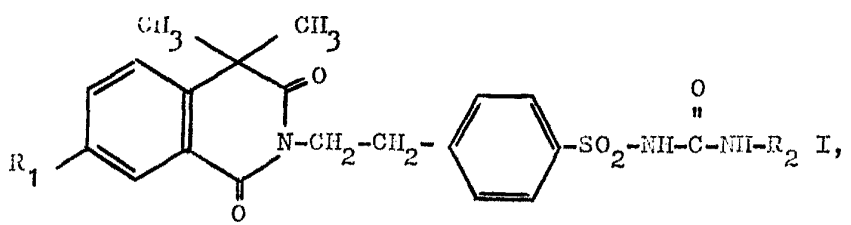
10 La presente solicitud presentada en República Federal Alemana en 10 de Marzo de 1.970 bajo el Nº P 20 11 126.6, se acoge a los beneficios del artículo - 51 vigente del Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

15 Los puntos de invención propia y nueva, que se presenta para que sea objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, y VEINTE años, son los siguientes:

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

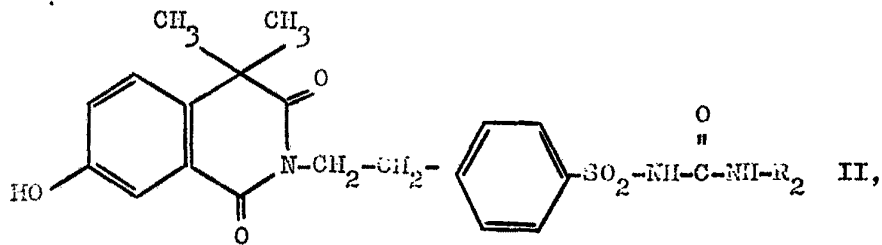
24.4.1970



378760



5 en la que R¹ significa 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 alcoholila un compuesto de 7-hidroxiisoquinoleína de fórmula general



10 en la R² es como se ha definido inicialmente, o de 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.

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

20 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 y 2, caracterizado porque en calidad de agente de alcoholilación se utiliza un halogenuro de alcoholilo con la 1 - hasta 4 átomos de carbono.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas hasta de la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

25 5.- Procedimiento según la reivindicaciones

24.4/1970

378760

POOR
QUALITY

8 MAY. 1970



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

5

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

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

10

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sólo cara.

Madrid, 8 MAY. 1970
P.A.

Alberto de Elzaburu
For Podar.

24.4.1970
M.G.F.

- 11 -

378760