

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

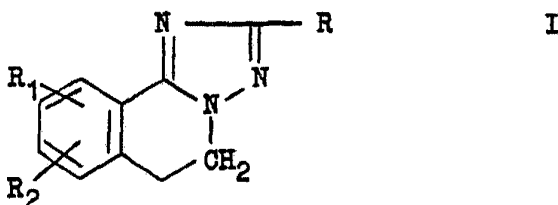
(10) ES	(11) NUMERO 426.663	(10) A1
(12) FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES:		
(21) NUMERO 25163/73	(22) FECHA 25 de mayo de 1.973	(23) PAIS INGLATERRA
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE TRIAZOLISOINDOL.		
(71) SOLICITANTE (S) GRUPPO LEPETIT S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Via Durando 38, 20158 MILANO, Italia.		
(72) INVENTOR (ES)		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		

Esta invención se relaciona con un nuevo procedimiento para preparar derivados de s-triazol[5,1-a]iscindol de fórmula:

5



10

en la que R se elige entre hidrógeno, amino, sulfhidrilo, alquilo inferior, trifluormetilo, fenilo, fenilo sustituido, piridilo, metilpiridilo y dimetilpiridilo; y R₁ y R₂ representan, independientemente, hidrógeno, cloro o alcoxi inferior.

15

El término "fenilo sustituido" representa radicales fenilo que llevan de 1 a 3 sustituyentes elegidos, independientemente, entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, alquiniloxi inferior, metilendioxi, halo, trifluormetilo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, benciloxi, dialquilamino inferior, y nitró.

20

25

El término "alquilo inferior" y la porción "alquilo inferior" del término "alquilamino inferior" identifica un radical alifático ramificado o lineal que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y neopentilo.

30

El término "alcoxi inferior" representa un grupo alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isoamiloxi, 2-metilbutoxi y neopentiloxi.

El término "alquenoiloxi inferior" representa un gru

po alquenciloxi lineal o ramificado de 3 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, aliloxi, 2-buteniloxi, 1-metil-2-propeniloxi, 1,1-dimetil-2-propeniloxi, 3-metil-2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-penteniloxi, 4-penteniloxi.

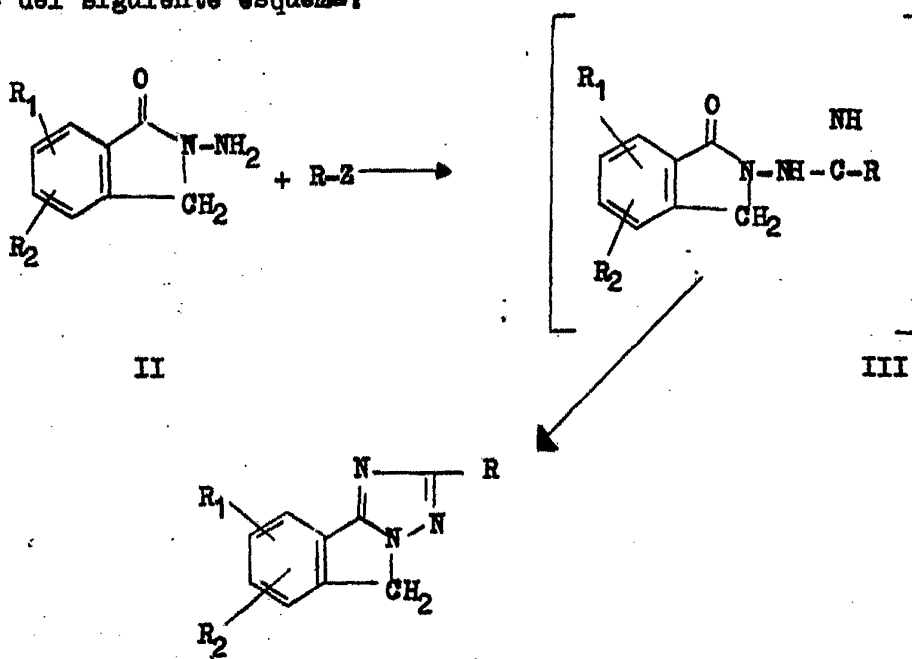
5

El término "alquenciloxi inferior" representa un grupo alquenciloxi lineal o ramificado de 3 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, propargiloxi, 2-butiniloxi, 1-metil-2-propiniloxi, 1,1-dimetil-2-propiniloxi, 3-metil-2-butiniloxi, 2-pentiniloxi, 3-pentiniloxi, 4-pentiniloxi.

10

El término "halo" representa cloro, bromo y fluor.

El procedimiento de esta invención transcurre a través del siguiente esquema:



15

en donde R y R₁ se definen como anteriormente y Z representa

uno de los siguientes grupos: $-\text{ON}$, $-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{NH}_2 \end{array}$, $-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{OR} \end{array}$,

$-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{array}$, $-\text{C} \begin{array}{l} \text{S} \\ \text{NH}_2 \end{array}$ y $-\text{C} \begin{array}{l} \text{SR}_3 \\ \text{NH} \end{array}$, en donde R₃ es alquilo

C₁-C₄.

Naturalmente, ambos reactantes se pueden utilizar como compuestos libres o en forma de sus correspondientes sales ácidas o básicas.

5 Por ejemplo, el compuesto II se puede utilizar en forma de su hidrocioruro mientras que el compuesto R - Z, cuando representa ácidos tiorianicos, es decir HSCN, se puede emplear en forma de sus sales con un metal alcalino, o cuando R - Z es un imidoéster se puede emplear en forma de su hidrocioruro.

10 En la práctica real, la reacción se efectúa en dos etapas pero el aislamiento del intermediario III no es estrictamente necesario. Sin embargo, en ciertos casos es preferible aislar y caracterizar los derivados de cadena abierta III, ya que algunos de estos compuestos muestran interesantes propiedades como antiinflamatorios, analgésicos y depresivos CNS.

15 Un grupo particular de compuestos de fórmula III que exhiben notables actividades farmacológicas de este tipo, comprende aquellos derivados en donde R es fenilo o fenilo sustituido (como anteriormente se ha definido).

20 La primera etapa de condensación se efectúa mediante tratamiento durante 3-30 horas a una temperatura que oscila entre 60 y 160°C aproximadamente, de la N-aminoftalimidina II con un compuesto de fórmula R-Z. Aunque las proporciones de los reactantes no son estrictamente críticas, en la mayoría

25 de los casos, se utiliza un exceso de este último reactante para obtener rendimientos superiores. Además, la reacción de condensación se puede ver ayudada por la presencia de pequeñas cantidades de sustancias ácidas. Generalmente, el catalizador ácido consiste en un hidrohialuro que se introduce en la

30 mezcla de reacción; cuando es posible, dicho catalizador de

hidrohaluro se utiliza como una sal de hidrohaluro del reactante R-3. Por ejemplo, en un ejemplo práctico, la primera etapa de la reacción se efectúa calentando una proporción molecular de la N-aminoftalimidina II con aproximadamente 1,5 proporciones moleculares del éster etílico de ácido m-clorobencimídico y 0,1 proporciones moleculares del hidrocioruro de dicho éster. El compuesto resultante de la condensación es N-(m-clorobencimidóilamino)-ftalimidina de fórmula III.

Para completar la reacción según el esquema 1, la mezcla obtenida que contiene el intermediario III, se disuelve en un disolvente tal como un alcohol inferior y, después de la adición de un catalizador básico el cual, por ejemplo, puede consistir en aproximadamente 0,5 proporciones moleculares de una base fuerte, tal como hidruro sódico o alcóxidos inferiores de metales alcalinos, se refluje durante 3-8 horas.

El producto final I se recupera entonces según los procedimientos usuales que comprenden la evaporación del disolvente de reacción, disolución del sólido en bruto en un disolvente orgánico inmiscible con agua, lavado con agua, evaporación de la fase orgánica y purificación del producto por cristalización o cromatografía en columna.

Si se desea aislar el intermediario III, la mezcla que se deriva de la primera etapa de reacción, se lava con bicarbonato sódico acuoso y agua y se purifica entonces el producto en bruto mediante cristalización en un disolvente adecuado.

Los reactantes de fórmula II que pueden emplearse según el esquema 1, se preparan de acuerdo a los procedimientos descritos por E. Bellasio et al., en "Annali di Chimica", Vol. 59, 451, 1969. Estos procedimientos implican la transposi

5 ción de tetrahydroftalazin-1-onas o sus derivados 3-acetilo por medio de pentacloruro de fósforo o hidrazina. Esta transposición puede promoverse también por ebullición con ácidos fuertes tal como ácido clorhídrico al 20 % o bases tal como hidróxidos alcalinos. Las tetrahydroftalazin-1-onas se obtienen por reducción de las correspondientes 2-acetil-1(2H)-ftalazinonas con zinc en ácido acético al 70 % o por hidrogenación catalítica. Véase E. Bellasio et al., en "Annali di Chimica", Vol. 59, 443, 1969.

10 Como compuestos de partida R-Z, se emplean preferiblemente imidatos, cianamida, y derivados de ácido cianico y tiocianico.

15 Los compuestos de esta invención son activos como depresivos CNS, analgésicos suaves, antiinflamatorios y como agentes antifertilizantes.

20 Aunque en muchos casos, la actividad farmacológica de los nuevos compuestos es bastante específica, es decir, cada compuesto es particularmente activo solo en un área biológica, algunos productos de la invención pueden exhibir una buena actividad anti-inflamatoria junto con propiedades ansiolíticas.

25 La actividad antiinflamatoria de algunos compuestos de la invención, fue evidenciada por medio del ensayo de carragenina en ratas. Resultaron ser eficaces, para inhibir el crecimiento del edema inducido por carragenina (20 a 35 % de inhibición), las dosis de unos 20 a 100 mg/kg de compuestos representativos de los ejemplos 4, 9, 24, 26 y 28.

30 Las propiedades depresivas CNS fueron investigadas según el método de Irwin y, en particular, se evaluó el efec-

to anti-ansiedad sobre la base del ensayo de la respuesta a la anulaci3n secundaria condicionada. Se evidenci3 un efecto anti-ansiedad espec3fico mediante la administraci3n a ratas condicionadas de dosis de 15-60 mg/kg i.p. de compuestos representativos de esta invenci3n.

La siguiente tabla indica la proporci3n de ratas que resultaron ser desacondicionadas despu3s de la administraci3n de cantidades predeterminadas de compuestos representativos:

Compuesto	Dosis mg/kg i.p.	Desacondicionadas/tratadas	Toxicidad LD ₅₀ mg/kg i.p. en ratones
2-(m-metoxibencimidoilamino)-ftalimidina	60 30	7/10 5/10	> 600
2-Bencimidoilamino-ftalimidina	60 30	9/10 6/10	> 600
2-Amino-5H-s-triazol/5,1-a/isoindol	30	8/10	600
2-(p-clorofenil)-5H-s-triazol/5,1-a/isoindol	60	7/10	> 600
2-Metil-5H-s-triazol/5,1-a/isoindol	30 15	7/10 6/10	> 400
2-(3-piridil)-5H-s-triazol/5,1-a/isoindol	15	8/10	400

Un grupo particular de compuestos de esta invenci3n, comprende aquellos derivados de f3rmula I en la que R es fenil o sustituido en donde los sustituyentes se eligen entre hidroxil,

alcoxi inferior, alquilo inferior, dialquilamino inferior, alqueni-
loxi inferior, alquini-
loxi inferior, ciclopropilo-
xi, ciclobutilo-
xi, ciclopen-
tiloxi, ciclohexi-
loxi, benciloxi, clo-
ro y metilendioxi y R_1 y R_2 pueden tener los significados an-
tes indicados si bien preferiblemente ambos representan hidró-
geno. Los compuestos de este grupo muestran una notable acti-
vidad antifertilizante. En particular los compuestos que tie-
nen dicha sustitución en la posición meta del radical fenilo,
muestran una actividad antifertilizante post-coital post-im-
plantación, muy interesante, cuando se administran subcutanea-
mente a animales de laboratorio, por ejemplo ratas, hamsters,
perros y monos. Además, la actividad abortiva de los nuevos
compuestos no viene acompañada por los otros efectos biológi-
cos que normalmente están ligados a las sustancias hormonales.

La regulación de la fertilidad puede conseguirse
normalmente de distintos modos a través de la administración
de sustancias hormonales. Estos modos pueden implicar la inhi-
bición de la ovulación, transporte del óvulo, fertilización,
implantación del cigoto, resorción del feto o aborto. Solamen-
te con la inhibición de la ovulación se ha desarrollado un
método de éxito que es clínicamente útil.

Los compuestos de esta invención que pertenecen al
grupo identificado anteriormente, permiten una solución ente-
ramente nueva a este problema, como consecuencia de que un
compuesto no hormonal puede ser administrado parenteral u
oralmente, una o más veces por mes, o según sea necesario du-
rante un "periodo fallado" o para inducir la terminación de
un embarazo más avanzado.

La actividad post-coital de post-implantación de
dichos compuestos se investiga según los siguientes métodos:

En este ensayo se utilizan ratas hembra Sprague Dawley con un peso de 200-230 g. Los animales son apareados y como evidencia de dicho apareamiento se determina la presencia de espermatozoides en la vagina. La detección de espermatozoides de 1 día se considera como un día de embarazo. Los compuestos del ensayo, disueltos o suspendidos en aceite de sésamo, se administran subcutáneamente y/u oralmente en dosis de 25 mg/kg por día, durante 5 días, comenzando al sexto día de embarazo (días 6-10). Los animales son sometidos a una autopsia al día 16 del embarazo examinándose el útero en relación a la evidencia de embarazo (puntos de implantación, resorciones fetales o fetos vivos); hemorragias y evidencia de anomalías del útero, placenta o fetos. Se considera un compuesto activo en el caso de que exista una ausencia de fetos vivos en al menos el 60 % de los animales tratados. Todos los compuestos activos son estudiados a continuación con respecto a las relaciones y toxicidad en función de la dosis-actividad o en relación a otras actividades biológicas. Los compuestos que muestran una eficacia del 100 % con el mínimo de efectos secundarios o toxicidad, se estudian a fondo.

Como ejemplo, en la siguiente table se resumen los valores ED_{50} de algunos compuestos representativos ensayados. Los valores ED_{50} representan los niveles de dosificación que muestran una eficacia del 100 % en el 50 % de los animales tratados.

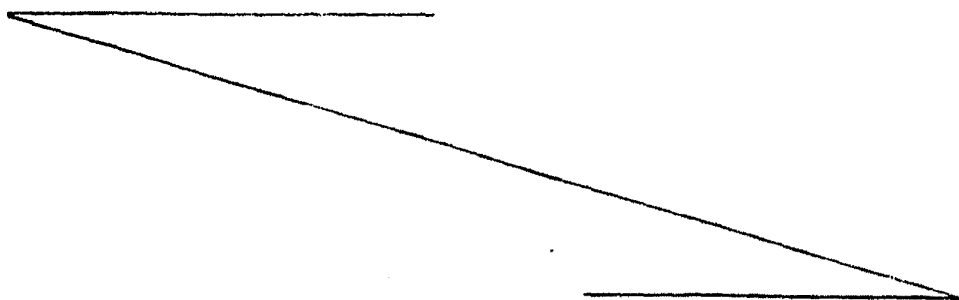


TABLA 1

	Compuesto	ED ₅₀ mg/kg s.c.
	<u>-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol</u>	
	2-fenil-	2
5	2-(m-metoxifenil)-	1
	2-(m-etoxifenil)-	1
	2-(m-propoxifenil)-	1
	2-(m-benciloxifenil)-	2
	2-(3,4-metilendioxfenil)-	1,5
10	2-(p-clorofenil)-	6
	2-(p-metoxifenil)-	6
	2-(m-tolil)-	6
	2-(m-clorofenil)-	5
	2-(m-hidroxifenil)-	10
15	2-(m-dimetilaminofenil)-	10
	8-cloro-2-fenil-	7
	8-cloro-2-(m-metoxifenil)-	5
	7-cloro-2-fenil-	6
	7-cloro-2-(m-metoxifenil)-	5
20	8-metoxi-2-fenil	6
	8-metoxi-2-(m-metoxifenil)-	2,5

25 Los compuestos de fórmula I y el intermediario III tienen una toxicidad muy baja puesto que generalmente sus valores LD₅₀ en los ratones son superiores a 400 mg/kg i.p. y son bien tolerados a las dosis biologicamente activas.

Los compuestos según la invención se pueden administrar por varias vías, por ejemplo, oralmente, subcutaneamente, intravenosamente o intramuscularmente. Para la administración oral, las sustancias se combinan en formas tales como tabletas,

polvos dispersables, cápsulas, gránulos, jarabes, elixires y soluciones.

5 Para su empleo oral, las composiciones pueden contener uno o más adyuvantes convencionales, tales como, por ejemplo, agentes edulcorantes, sazonzantes, colorantes, de revestimiento y preservativos, al objeto de proporcionar un preparado elegante y degustable.

10 Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con un excipiente convencional farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco, agentes granulantes y desintegrantes, tales como, por ejemplo, almidón, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica, agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, goma arábiga y
15 polivinilpirrolidona, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden estar sin revestir o revestidas por técnicas conocidas, para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, al objeto de proporcionar composiciones de larga actividad. Los jarabes, elixires y soluciones se formulan
20 como ya se conoce en la técnica. Junto con el compuesto activo, los mismos pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, tragacanto y alginato sódico, agentes humectantes, por ejemplo, lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de polioxietilensorbitán, así como los agentes preservativos, edulcorantes y de tampón convencionales.

30 Una cápsula o tableta puede contener el ingrediente activo solo o en mezcla con un diluyente sólido inerte, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio y

caolín.

Además de la vía oral, se puede utilizar convenientemente otras vías útiles para la administración de los compuestos de la invención tales como, por ejemplo, la administración intravenosa o intramuscular. De este modo, el ingrediente activo se incorpora en forma de dosificación inyectable. Dichas composiciones se formulan según la técnica y pueden contener agentes dispersantes o humectantes apropiados así como agentes de suspensión o tampones idénticos o similares a los mencionados anteriormente. Como vehículos, y cuando los compuestos son escasamente solubles en medios acuosos, se pueden utilizar convenientemente aceite de sésamo, alcohol bencílico, benzoato bencílico, aceite de cacahuete y sus mezclas.

Los compuestos de la invención se pueden administrar también en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y no tóxicas.

Dichas sales poseen el mismo grado de actividad que las bases libres, a partir de las cuales se preparan fácilmente por reacción de la base con un ácido adecuado, por lo que, en consecuencia, se incluyen dentro del alcance de la invención. Ejemplos representativos de dichas sales son las sales de ácidos minerales, tales como, por ejemplo, hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y análogos, y las sales de ácidos orgánicos, tales como succinato, benzoato, acetato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, maleato, tartrato, metanosulfonato, ciclohexilsulfonato y similares.

La dosis de ingrediente activo, empleada para combatir estados inflamatorios o de ansiedad en mamíferos, o para inhibir la reproducción, puede variar en función del compuesto

empleado y de la severidad del estado a tratar. Generalmente, se obtienen buenos resultados cuando los compuestos de las fórmulas I y III anteriores se administran en una dosis diaria de 0,8 a 50 mg/kg de peso corporal del animal, aproximadamente.

5 Las formas de dosificación útiles para esta finalidad, contienen generalmente de 10 a 600 mg aproximadamente de ingrediente activo en mezcla con un vehículo o diluyente sólido o líquido, farmacéuticamente aceptable.

10 Los siguientes ejemplos ilustran el proceso de la invención y describen con detalle algunos de los compuestos de las fórmulas generales I y III, sin que por ello limiten el alcance de la invención.

EJEMPLO 1

2-(p-tolil)-5H-s-triazol/5,1-a/iscindol

15 Una mezcla de 8,83 g de N-aminoftalimidina (0,06 moles), 12,75 g de éster etílico de ácido p-toluimidico (0,078 moles) y 2,4 g del hidrocioruro de éster etílico de ácido p-toluimidico (0,012 moles) se calienta bajo vacío (200 mm de Hg) durante 5 horas a unos 90°C y durante 2 horas a unos 125°C.

20 A continuación se añaden 1,95 g del éster etílico del ácido p-toluimidico (0,012 moles) y la mezcla se calienta durante 16 horas más a unos 125 - 126°C bajo vacío. Se eliminan todos los materiales volátiles por destilación a 125°C y 5 mm de Hg. El residuo sólido se puede utilizar como tal para la etapa

25 de ciclización o después de lavar con bicarbonato sódico acuoso y agua se puede purificar por cristalización en acetato de etilo para aislar el intermediario III, 2-(p-toluimidilloamino)-ftalimidina (p.f. 210-211°C).

30 El producto de reacción en bruto se cicliza por calentamiento durante 5 horas en 95 ml de etanol conteniendo 0,72 g

de hidruro sódico al 80 % (0,024 moles).

La mezcla de reacción se evapora entonces hasta sequedad in vacuo y se disuelve luego en diclorometano. La solución orgánica, después de lavar con agua, se evapora y el compuesto residual en bruto se cristaliza en etanol al 70 % proporcionando 10,2 g (69 %) del compuesto del título. P.f. 207-208°C.

La ciclización del intermediario III purificado se puede efectuar según el mismo procedimiento que el anterior.

EJEMPLOS 2-25

Haciendo reaccionar N-aminoftalimidina con los ésteres etílicos de ácido imídico A en presencia de su hidrocloruro, especialmente según el procedimiento del ejemplo 1, se obtienen 5H-s-triazol[5,1-a]isoindol B.

Los puntos de fusión (o puntos de ebullición de los correspondientes intermediarios imidoilaminofthalimidina, una vez aislados, se indican también.

Ejemplo No.	A éster etílico de ácido imídico	B -5H-s-triazol[5,1-a]isoindol	P.f. °C ó P.e. °C/ mm.Hg.	Rendimiento global %	P.f. de los intermedios °C
2	m-toluimídico	2-(m-tolil)-	174-5	75	158-60
3	o-toluimídico	2-(o-tolil)	125-6	39	
4	benzimídico	2-fenil	159-60	77	207-8
5	m-metoxibenzimidico	2-(m-metoxifenil)	132-3	63	157-8
6	o-clorobenzimidico	2-(o-clorofenil)	167-8	43	
7	m-clorobenzimidico	2-(m-clorofenil)	221	76	211-2

5
10
15
20
25
30

Ejemplo No.	A éster etílico de ácido imídico	B -5H-g-triazol[5,1-a]isoindol	P.f. °C ó P.e. °C/ mm.Hg	Rendimiento global %	P.f. de los intermedios °C
8	p-clorobenzimidico	2-(p-clorofenil)	247-8	82	
9	acetimidico	2-metil	117-8	67	
10	nicotinimidico	2-(3-piridil)-	162-3	75	
11	3,4,5-trimetoxibenzimidico	2-(3,4,5-trimetoxifenil)-	174-5	52	
12	3,5-dimetoxibenzimidico	2-(3,5-dimetoxifenil)-	145-6	58	
13	m-etoxibenzimidico	2-(m-etoxifenil)-	166-7	71	
14	m-propoxibenzimidico	2-(m-propoxifenil)-	151-2	89	
15	m-benciloxibenzimidico	2-(m-benciloxifenil)-	160-1	73	
16	3,4-metilendioxi-benzimidico	2-(3,4-metilendioxi-fenil)	194-5	64	218-20
17	isonicotinimidico	2-(4-piridil)-	205-7	65	
18	m-trifluorometilbenzimidico	2-(m-trifluorometilfenil)-	214-5	59	229-31
19	m-fluorbenzimidico	2-(m-fluorfenil)-	171-2	75	
20	3,4-dimetilbenzimidico	2-(3,4-dimetilfenil)-	200-1	74	
21	m-nitrobenzimidico	2-(m-nitrofenil)-	273-4	80	251-3
22	p-dimetilaminobenzimidico	2-(p-dimetilaminofenil)-	203-5	53	

5

10

Ejem plo No.	A	B	P.f. °C ó P.e. °C/ mm.Hg	Rendi mien to glo bal %	P.f. de los inter medios °C
23	p-fluoroben zimidico	2-(p-fluorofenil)- 5,1-isoindol	194-5	79	
24	ácido vale rimídico	2-n-butyl-	63-5	59	
25	p-metoxiben zimidico	2-(p-metoxifenil)- 5,1-isoindol	157-8	85	

EJEMPLO 26

2-Amino-5H-s-triazol/5,1-a/isoindol

15

Una mezcla de 26,2 g de hidrocloreuro de N-aminofthalimidina (0,142 moles) y 6,25 g de cianamida (0,149 moles) en 270 ml de tolueno anhidro, se refluje durante 2 horas y a continuación, después de enfriar, se recupera el precipitado sólido por filtración. Rendimiento 31 g del hidrocloreuro de 1-(2-ftalimidinil)-guanidina. P.f. 269-270°C.

20

Se añaden 7,6 g (0,033 moles) de este último compuesto a una solución de 1,5 g de hidruro sódico al 80 % (0,05 moles) en 90 ml de etanol y la mezcla se refluje durante 5 horas. El disolvente se destila in vacuo y el residuo sólido se recibe con agua llevándose el pH de la mezcla a 7 por adición de ácido acético. La extracción con diclorometano y la evaporación de la fase orgánica, produce 4,5 g (78 %) del producto del título. P.f. 193-194°C (en etanol).

25

EJEMPLO 27

5H-s-Triazol/5,1-a/isoindol

30

Se puede obtener el compuesto por calentamiento a

140°C durante 16 horas de N-aminoftalimidina con un exceso de formamida en presencia de una cantidad catalítica de acetato de piperidina. Rendimiento 63 %. P.f. 116-117°C.

EJEMPLO 28

5 2-Mercapto-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol

A 22,1 g de hidrocioruro de N-aminoftalimidina (0,12 moles), se añaden, a temperatura ambiente, 11,65 g de tiocianato potásico (0,12 moles) en 50 ml de agua y, después de 2 horas, la mezcla se evapora hasta sequedad. El residuo sólido se calienta gradualmente a unos 140°C en un recipiente abierto. Después de 20 minutos a 140°C, la mezcla de reacción se enfría y el producto en bruto se cristaliza en etanol al 50 % proporcionando 22 g de N-tioureidoftalimidina, p. f. 226-228°C. Se refluyen 19 g de N-tioureidoftalimidina (0,0916 moles) durante 40 horas, con 5,5 g de hidruro sódico al 80 % (0,183 moles) en 350 ml de isopropanol.

La evaporación del disolvente proporciona un sólido que se recrystaliza con agua acidificándose entonces la solución a pH 5 con ácido acético. El precipitado sólido se recupera en el filtro y se recrystaliza en etanol al 80 %. Rendimiento, 9,5 g (55 %). P.f. 259-261°C.

EJEMPLO 29

7,8-dimetoxi-2-(m-metoxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol

El compuesto se prepara según el ejemplo 1 a partir de N-amino-5,6-dimetoxiftalimidina (p.f. 163-164°C) y éster etílico de ácido m-metoxibencimídico; p.f. 186-187°C.

EJEMPLO 30

8-metoxi-2-(m-metoxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol

El compuesto se prepara según el ejemplo 1 a partir de N-amino-6-metoxiftalimidina (p.f. 177-179°C) y éster etíli

co de ácido m-metoxibencimídico; p.f. 136-138°C.

EJEMPLO 31

7-metoxi-2-(m-metoxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol

5 El compuesto del título se prepara a partir de N-amino-5-metoxiftalimidina (p.f. 164-166°C) y éster etílico de ácido m-metoxibencimídico; p.f. 166-167°C.

EJEMPLO 32

7-cloro-2-(m-metoxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol

10 El compuesto del título se prepara a partir de N-amino-5-cloroftalimidina (p.f. 199-201°C) y éster etílico de ácido m-metoxibencimídico. P.f. 229-230°C.

EJEMPLO 33

8-cloro-2-(m-metoxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol

15 El compuesto del título se prepara a partir de N-amino-6-cloroftalimidina (p.f. 170-172°C) y éster etílico de ácido m-metoxibencimídico. P.f. 213-214°C.

EJEMPLOS 34-38

20 Los siguientes compuestos se preparan haciendo reaccionar N-aminoftalimidina sustituida en el anillo aromático, con éster etílico de ácido bencimídico.

34) 7,8-Dimetoxi-2-fenil-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol. P.f. 208-9°,

35) 8-Metoxi-2-fenil-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol. P.f. 171-3°,

25 36) 7-Metoxi-2-fenil-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol. P.f. 182-4°,

37) 7-Cloro-2-fenil-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol. P.f. 225-6°,

30 38) 8-Cloro-2-fenil-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol. P.f. 234-6°.

Operando según los procedimientos de los ejemplos anteriores, se preparan los siguientes compuestos:

- 5 2-(2-Piridil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol,
2-(2,6-Dimetil-4-piridil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol,
2-(2-Metil-4-piridil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol,
2-(m-Etilfenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol,
2-(m-Isobutilfenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol,
2-(m-Aliloxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol,
2-(m-Propargiloxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol,
10 2-(m-Ciclopropoxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol,
2-(m-Isopropoxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol,
2-(m-Ciclobutoxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol,
2-(m-Ciclopentiloxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol,
2-(m-Butoxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol,
15 2-(m-(terc-Butoxifenil))-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol,
2-(m-Pentiloxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol,
2-(m-Ciclohexiloxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol,
2-(m-Isocamiloxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol

EJEMPLO 39

20 Se prepara un vial para uso inyectable, a partir de:

2-(m-Metoxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol	30 mg.
benzoato de bencilo	300 mg.
aceite de sésamo q.s. para	2 ml.

25 EJEMPLO 40

Se prepara un vial para uso inyectable, a partir

de:

2-(m-Propoxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol	35 mg.
alcohol bencílico	100 mg.
30 aceite de cacahuete q.s. para	2 ml.

EJEMPLO 41

Se prepara un vial para uso inyectable, a partir de:

5	2-(m-Etoxifenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol	35 mg.
	alcohol bencílico	100 mg.
	aceite de ricino q.s. para	2 ml.

EJEMPLO 42

Se prepara una cápsula a partir de:

10	3-Fenil-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol	50 mg.
	Talco	5 mg.
	Carboximetilcelulosa sódica	5 mg.
	almidón q.s. para	150 mg.

EJEMPLO 43

15 Se preparan 100 ml de una solución para uso oral, a partir de:

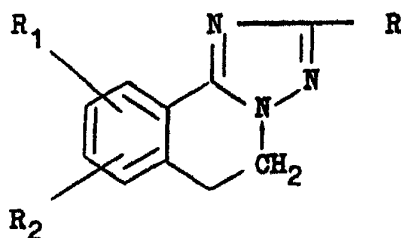
	2-(p-Clorofenil)-5H-s-triazol[5,1-a]isoindol	200 mg.
	Hidroxietilcelulosa	0,5 mg.
	Sacarina	17 mg.
	agua q.s. para	100 ml.

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

25 REIVINDICACIONES

1º.- Procedimiento para la obtención de derivados de triazolisoindol, de fórmula:

MG

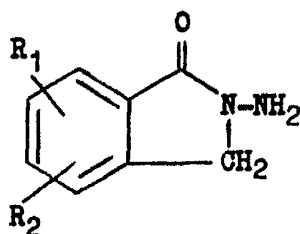


5

en la que R se elige entre hidrógeno, amino, sulfhidrilo, alquilo inferior, trifluormetilo, fenilo, piridilo, metilpiridilo, dimetilpiridilo y fenilo llevando uno a tres sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alquenciloxi inferior, alquiniloxi inferior, metilendioxi, halo, trifluormetilo, hidroxilo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, benciloxi, dialquilamino inferior, y nitro; R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, cloro o alcoxi inferior; caracterizado porque comprende la reacción de un compuesto de fórmula:

10

15



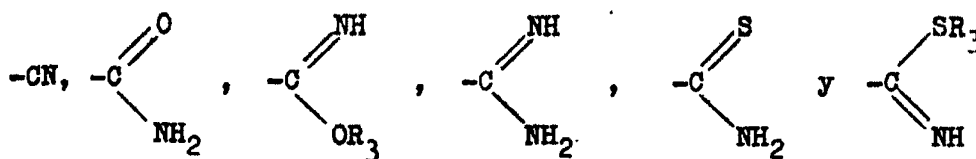
20

en la que R₁ y R₂ se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula:



25

en la que R se define como anteriormente y Z representa un grupo:

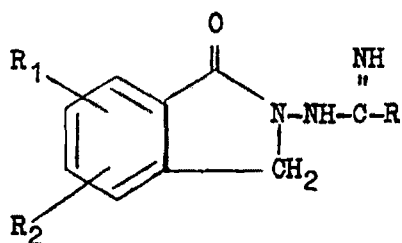


30

M/E

en donde R_3 es alquilo C_1-C_4 , a una temperatura de 60 a 160°C aproximadamente, opcionalmente en presencia de un catalizador ácido, para obtener un compuesto de fórmula:

5



III

10

en la que R, R_1 y R_2 se definen como anteriormente, el cual a su vez se cicliza refluendo en un disolvente orgánico, en presencia de un catalizador de una base fuerte.

2ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de triazolisocindol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15

Esta Memoria consta de 22 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid - 3 MAYO 1976

GRUPPO LEPETIT S.p.A.

L. GOMEZ ACEBU y MAHLE
p. Firmados L. GOMEZ ACEBU y MAHLE

M/G