



PATENTE DE INVENCION

19 ES	21	NUMERO	19 A 1
	21	442.863	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
21 NUMERO		
50855/74	23 de noviembre de 1.974	Inglaterra.

59 MAYO 1977

27 FECHA DE PUBLICACION	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
	G01N 07D // A 81K	

64 TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para preparar derivados de imidazo[2,1-a]isoquinolina.

71 SOLICITANTE (S)

GRUPPO LEPETIT S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Via Durando, 38, 20158 MILAN, Italia

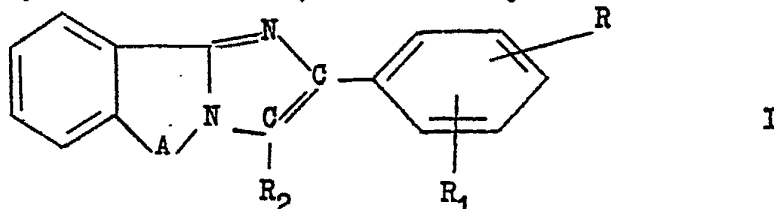
72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO y POMBO

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados tricíclicos que contienen dos átomos de nitrógeno en el anillo, de fórmula general I



10 en la que el símbolo A representa uno de los siguientes grupos -CH=CH- y -CH₂-CH₂-; R se elige entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alquenciloxi inferior, alquinoxiloxi inferior, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, hidroxiloxi, benciloxi, fluor, cloro, bromo, sulfamilo, ciano, yodo, trifluormetilo y nitro; R₁ se elige entre hidrógeno, alcoxi inferior, fluor, cloro y bromo ó R y R₁ tomados conjuntamente representan un grupo metilendioxi; R₂ es hidrógeno o alquilo inferior; y sus sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables.

20 Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención tienen actividad anti-reproductiva. En particular, muestran una notable actividad anti-fertilidad post-coital/post-implantación.

25 En la memoria descriptiva y reivindicaciones, el término "alquilo inferior" y la porción "alquilo inferior" representan un radical alifático, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terobutilo, pentilo y neopentilo.

30 El término "alcoxi inferior" representa un

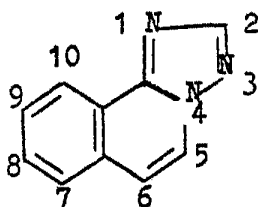
grupo alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo metoxi, etoxi, isopropoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi- isoamiloxi, 2-metilbutoxi y neopentiloxi, propoxi.

5 El término "alqueniloxi inferior" representa un grupo alqueniloxi 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 y 4-penteniloxi.

10 El término "alquiniloxi inferior" representa un grupo alquiniloxi 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 y 4-pentiniloxi.

15 Las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula I, 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. Ejemplos representativos de dichas sales son las sales formadas con ácidos minerales, por ejemplo, 20 hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y similares y las sales formadas con ácidos orgánicos, tales como succinato, benzoato, acetato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, maleato, tartrato, metanosulfonato, ciclohexilsulfonato y similares.

25 Cuando en la estructura de fórmula I, A representa un grupo $-CH=CH-$, la nomenclatura y numeración del sistema de anillo heterocíclico básico resultante es la siguiente:

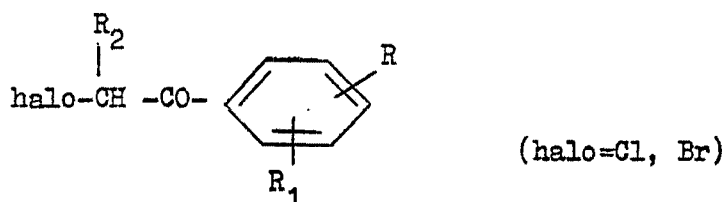


30 imidazo[2,1-a]isoquinolina

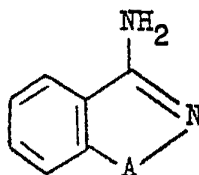
Cuando el símbolo A en la fórmula I representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ la nomenclatura y numeración del sistema del anillo es evidentemente la misma que en el caso anterior, siendo la única diferencia que el prefijo "5,6-dihidro" va antes del nombre del anillo.

Un grupo preferido de compuestos comprende aquellos derivados de fórmula I, en donde el símbolo A representa un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, el símbolo R está situado en la posición 3 ó 4 del radical fenilo y representa, alcoxi inferior, alquenciloxi inferior, alquiniloxi inferior, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, hidroxí, benciloxi, fluor, cloro y bromo y R_1 es hidrógeno.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula I, en la que el símbolo A representa el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$, comprende la reacción de un haluro de fenacilo de fórmula:



en la que R, R_1 y R_2 se definen como anteriormente, con una amina heterocíclica de fórmula:



en la que A representa el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Esta reacción se efectua esencialmente según

5

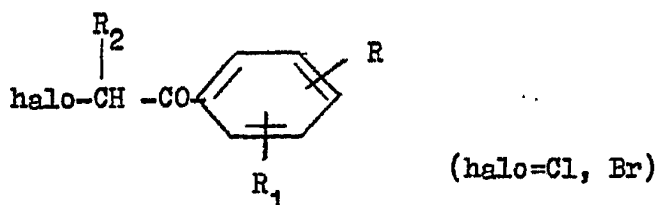
10

15

30

el esquema indicado por F. Krohnke et al. en Chem. Ber. 95, 1128 (1962) para la preparación de 2-fenil-imidazo [2,1-a] isoquinolina. En consecuencia, este método comprende poner en contacto 1-aminoisoquinolina con un haluro de fenacilo de fórmula:

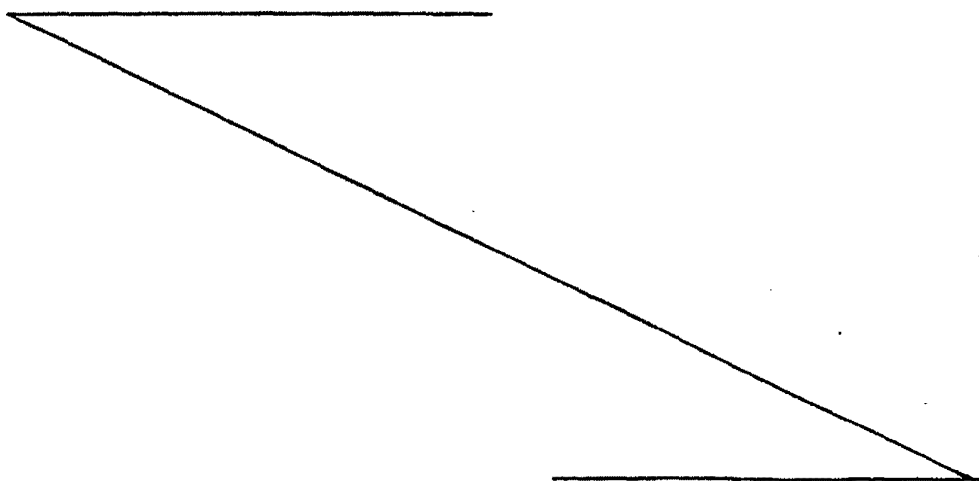
5



en la que R, R₁ y R₂ se definen como anteriormente, en proporciones aproximadamente equimoleculares, a una temperatura entre la del ambiente y la de ebullición de la mezcla, preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico aprotico, tal como, por ejemplo hidrocarburos inferiores clorados, dióxano, tetrahidrofurano, benceno o tolueno. El producto obtenido según este procedimiento es el hidrohalaruro de una imidazoisoquinolina de fórmula I en la que A es un grupo -CH=CH-. La base libre correspondiente puede obtenerse facilmente por tratamiento con bases acuosas tales como álcali diluido, carbonatos e hidróxido amónico.

15

20



La hidrogenación de las imidazoisoquinolinas así obtenidas en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como por ejemplo, Pd sobre carbón vegetal, conduce a la correspondiente 5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina, es decir los compuestos de fórmula I en la que el símbolo A es un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Los compuestos de esta invención muestran una actividad anti-fertilidad post-coital/post-implantación muy interesante, cuando se administran subcutáneamente u oralmente a animales de laboratorio, por ejemplo ratas, hamsters, perros y monos. En adición, la actividad abortiva de los nuevos compuestos no está acompañada por los otros efectos biológicos que se encuentran normalmente en las sustancias hormonales.

De éste modo, se logra un desarrollo totalmente nuevo de la regulación de la fertilidad, ya que se puede administrar un compuesto no hormonal, subcutánea u oralmente, en una ó más veces por mes o según sea necesario durante un "período equivocado" o para inducir el término de un embarazo más avanzado.

Se llevaron a cabo experimentos representativos para evaluar la actividad antifertilidad, con hamsters dorados, sirios, hembras, que pesaban 100-130 g. Los animales se aparean y como evidencia de dicho apareamiento se consi-

dera la presencia de esperma en la vagina. La detección de
esperma en un día se considera como un día de embarazo pue-
sto que se evidenció, en los laboratorios, que el 90-100% de
los animales apareados estaban preñados por esperma vaginal.
5 La preñez se confirma más tarde en el momento de la autopsia
por la presencia de fetos o puntos de implantación en el úte-
ro. Incluso en el caso de producirse el aborto del feto, el
punto de implantación permanece todavía como evidencia de que
el animal había estado preñado. Los compuestos del ensayo,
10 disueltos o suspendidos en aceite de sésamo, se administran
subcutáneamente en dosis de 10 mg/Kg por día, durante 5 días,
comenzando al cuarto día de preñez (días 4-8). Los animales
son sometidos a autopsia en el día 14 de preñez y se examinan
los úteros con respecto a la evidencia de preñez (punto de
15 implantación, resorciones totales o fetos vivos), hemorragias
y evidencia de anomalías del útero, placenta o fetos. Se
considera que un compuesto es activo si existe una reducción
de fetos vivos en al menos el 60% de los animales tratados,
probando la presencia de puntos de implantación que el animal
20 había estado preñado. En experimento representativos, los com-
puestos de los ejemplos 1 a 6, 9, 11 a 20, resultaron
ser activos según los criterios antes mencionados.

Los compuestos se estudian entonces con respec-
to a la relación dosis-actividad y toxicidad y otras acti-
25 vidades biológicas. Los compuestos que muestran una eficacia
del 100% (ausencia de fetos vivos en el 100% de animales)
con efectos secundarios mínimos o toxicidad mínima, se estu-
dian profundamente. La siguiente tabla muestra las respuestas
a dosis típicas de algunos de los compuestos anti-fertilidad
30 altamente eficaces de esta invención.

TABLA 1

	<u>Compuesto</u>	<u>Dosis mg/Kg</u> <u>día</u>	<u>Nº de</u> <u>hamsters</u>	<u>% en número de</u> <u>abortos en los</u> <u>animales</u>
5	2-(4-clorofenil)	0,25 (s.c.)	12	100
	imidazo[2,1-a]	0,125(s.c.)	6	100
	isoquinolina	0,062(s.c.)	15	93,3
		0,031(s.c.)	10	30
10		0,016(s.c.)	10	0
		20 (os)	4	100
		5 (os)	10	80
		2,5(os)	6	0
15	2-(4-bromofenil)	0,25 (s.c.)	11	100
	imidazo[2,1-a]	0,125(s.c.)	6	100
	isoquinolina	0,062(s.c.)	15	73,3
		0,031(s.c.)	10	10
20		20 (os)	4	100
		5 (os)	10	60
		2,5(os)	6	0
25	2-(4-fluorfenil)	1 (s.c.)	6	100
	imidazo[2,1-a]	0,1(s.c.)	11	63,6
	isoquinolina	0,05(s.c.)	5	0
30	VEHICULO	-	21	0 (contenía 95% de fetos vi- vos)

Se utilizan normalmente los mismos criterios y condiciones con ratas, excepto que los animales (ratas hembras Sprague-Dawely con un peso de 200-230 g) se tratan en los días 6 a 10 de la preñez con una dosis de evaluación de 20 mg/Kg. s.c. por día y son sometidos a la autopsia al día 16.

Los compuestos según la invención se pueden administrar por diversas vías, por ejemplo, oral, subcutánea, intravenosa o intramuscularmente. Para la administración oral, las sustancias se combinan en formas tales como tabletas, polvos dispersables, cápsulas, jarabes y soluciones. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa y talco, agentes granulantes y desintegrantes, tales como por ejemplo, almidón, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica, agentes aglomerantes, por ejemplo almidón, gelatina, goma arábiga y polivinilpirrolidona y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Los jarabes y soluciones se formulan como ya es conocido en la técnica. Junto con el compuesto activo, pueden estar presentes agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, tragacanto y alginato sódico, agentes humectantes, por ejemplo lecitina, estearatos de polioxietileno y monooleato de polioxietilensorbitán, y los agentes preservativos, edulcorantes y tampones normales. Una cápsula o tableta puede contener al ingrediente activo solo o mezclado con un diluyente sólido inerte, tal como, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico y caolín. Para la administración intravenosa o intramuscular, el ingrediente activo se incorpora en formas de dosificación

inyectables, las cuales pueden contener agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión o tampones idénticos o similares a los mencionados anteriormente. El aceite de sésamo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, aceite de cacahuete y sus mezclas se pueden utilizar adecuadamente como vehículos cuando los compuestos son escasamente solubles en medios acuosos.

La dosis de ingrediente activo, utilizada para inhibir la reproducción, puede variar en función del compuesto usado, del tipo de animal tratado y en función de la duración del tratamiento. Generalmente, se obtienen buenos resultados administrando al animal, durante 1 a 5 días, un compuesto de fórmula I en una dosis diaria de 0,05 a 25 mg/kg aproximadamente.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

2-(4-metoxifenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina

A una solución de 10,1 g de 1-aminoisoquinolina en 10 ml de CHCl_3 , se añade una solución de 16,35 g de ω -bromo-p-metoxiacetofenona en 30 ml de CHCl_3 . Después de 15 minutos a temperatura ambiente, se evapora el cloroformo y el residuo se calienta a 100°C durante 15 minutos más bajo vacío. Después de enfriar, el producto sólido formado se disuelve en 400 ml de metanol caliente y la solución obtenida se vierte en 500 ml de eter etílico enfriado con hielo. El sólido precipitado (22,57 g) es el hidrobromuro del producto del título que tiene un p.f. de 254-255°C (con descomposición).

Se añaden 6 gramos del hidrobromuro a 80 ml de hidróxido amónico en presencia de 250 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico

y se evapora entonces hasta sequedad. El residuo se cristaliza en etanol, proporcionando 4,41 g del producto del título que funde a 177-179°C.

EJEMPLOS 2 a 16

5 Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento del ejemplo 1 y empleando fenilalcanonas con los adecuados sustituyentes en el anillo fenilo, se obtienen los siguientes compuestos:

- 10 2) 2-(2-metoxifenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina, P.f. 157-8°C.
3) 2-(3-metoxifenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina, P.f. 100-1°C.
4) 2-(p-tolil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina, P.f. 161-3°C.
5) 2-(p-clorofenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina, P.f. 193-4°C.
6) 2-(p-bromofenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina, P.f. 205-6°C.
7) 2-(2,5-dimetoxifenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina, P.f. 154-5°C.
15 8) 3-metil-2-fenil-imidazo[2,1-a]isoquinolina, P.f. 177-8°C.
9) 2-(4-fluorfenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina, P.f. 162-4°C.
10) 2-(2-clorofenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina, P.f. 122-3°C.
11) 2-(3-clorofenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina, P.f. 150-1°C.
12) 2-(3,4-diclorofenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina, P.f. 160-PC.
13) 2-(4-nitrofenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina, P.f. 245-6°C.
20 14) 2-(3-etoxifenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina, P.f. 102-3°C.
15) 2-(3-propoxifenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina, P.f. 65-7°C.
16) 2-(3-aliloxifenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina, P.f. 83-5°C.

Otros compuestos que pueden prepararse según el procedimiento antes descrito, son los siguientes:

- 25 2-(3-(fluorfenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina,
2-(3-bromofenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina,
2-(4-iodofenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina,
2-(3-ciclopentifenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina,
30 2-(3-propargiloxifenil)-imidazo[2,1-a]isoquinolina,

2-(3,4-dibromofenil)imidazo/2,1-a/isoquinolina,
2-(3-pentiloxifenil)-imidazo/2,1-a/isoquinolina,
2-(3-trifluorometilfenil)-imidazo/2,1-a/isoquinolina,
2-(4-trifluormetilfenil)-imidazo/2,1-a/isoquinolina,
5 3-metil-2-(4-clorofenil)-imidazo/2,1-a/isoquinolina,
3-metil-2-(4-bromofenil)-imidazo/2,1-a/isoquinolina,
2-(3-butoxifenil)-imidazo/2,1-a/isoquinolina,
2-(3-cianofenil)-imidazo /2,1-a/isoquinolina,
2-(4-cianafenil)-imidazo/2,1-a/isoquinolina,
10 2-(3-sulfamoilfenil)-imidazo/2,1-a/isoquinolina,
2-(4-sulfamoilfenil)-imidazo/2,1-a/isoquinolina,
2-(3,4-metilenedioxifenil)-imidazo/2,1-a/isoquinolina.

EJEMPLO 17

2-(4-metoxifenil)-5,6-dihidro-imidazo/2,1-a/isoquinolina

15 A un autoclave de 1 litro se cargan 7,1 g de
2-(4-metoxifenil)imidazo/2,1-a/isoquinolina, 210 ml de etanol,
150 ml de ácido acético y 0,55 g de 10% de paladio sobre car-
bón vegetal. Después de inundar y llenar el autoclave con hi-
20 drógeno, la mezcla se hidrogena a 90°C y 10 atmósferas durante
3 horas. Después de la absorción de 1,5 atmósferas de hidróge-
no gaseoso, el autoclave se enfria y se ventila y se añaden
200 ml de CHCl₃ a la mezcla de reacción. El catalizador se fil-
tra y la solución se evapora hasta sequedad, dando un residuo
25 sólido que se suspende en hidróxido amónico al 10% y se extrac-
ta luego con diclorometano. Después de secar sobre sulfato só-
dico, se evapora el disolvente orgánico y se cristaliza el
residuo en etanol, proporcionando 4,55 g del producto del tí-
30 tulo que funde a 179-181°C.

EJEMPLOS 18-22

Hidrogenando según el ejemplo 17 las correspondientes imidazo[2,1-a]isoquinolinas, se obtienen los siguientes compuestos 5,6-dihidro:

- 5
- 18) 2-(p-tolil)-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina P.f. 143-5°C.
- 19) 2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina P.f. 158-61°C.
- 20) 2-(3-metoxifenil)-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina P.f. 92-4°C.
- 10
- 21) 2-(2,5-dimetoxifenil)-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina P.f. 126-8°C.
- 22) 3-metil-2-fenil-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina P.f. 163-4°C.

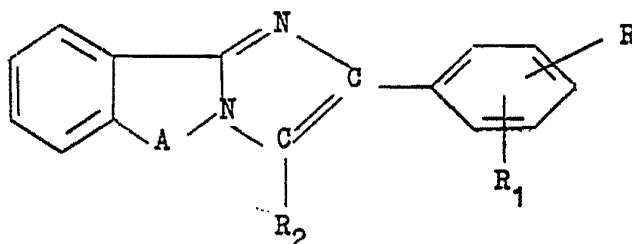
15 Otros compuestos que pueden prepararse según el procedimiento antes descrito, son los siguientes:

- 2-(3-hidroxifenil)-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina,
2-(3-etoxifenil)-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina,
2-(3-propoxifenil)-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina,
20 2-(3-butoxifenil)-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina,
2-(3,4-metilenedioxifenil)-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina.

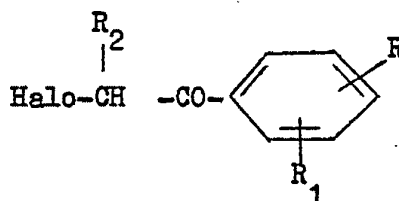
25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar derivados de imidazo[2,1-a]isoquinolina, de fórmula general



5 en la que el símbolo A representa uno de los siguientes grupos -CH=CH- y -CH-CH₂-; R se elige entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alqueniloxi inferior, alquiniloxi inferior, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, hidroxí, benciloxi, fluor, cloro, bromo, sulfamilo, ciano, yodo, trifluormetilo y nitro; R₁ se elige entre hidrógeno, alcoxi inferior, fluor, cloro y bromo ó R y R₁ tomados conjuntamente representan un grupo metilendioxi; R₂ es hidrógeno o alquilo inferior; y sus sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende
 10 hacer reaccionar 1-aminoisoquinolina con un haluro de fenacilo de fórmula
 15 de fórmula



20 en la que R, R₁ y R₂ se definen como anteriormente, con lo cual se obtiene el hidroháluro de un compuesto de fórmula I en la que el símbolo A es un grupo -CH=CH-, el cual se transfor-

ma en la correspondiente base libre por tratamiento con bases acuosas y, opcionalmente, hidrogenar el compuesto insaturado en presencia de un catalizador de hidrogenación para obtener el correspondiente derivado de fórmula I en la que el símbolo A es un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los dos reactivos se hacen reaccionar en proporciones aproximadamente equimoleculares.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los dos reactivos se hacen reaccionar en presencia de un disolvente orgánico aprótico, a una temperatura entre la del ambiente y la de ebullición de la mezcla.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los dos reactivos se hacen reaccionar en presencia de un disolvente orgánico aprótico elegido entre hidrocarburos inferiores clorados, dioxano, tetrahidrofurano, benceno y tolueno.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrogenación se efectúa a una temperatura entre 80 y 100°C y a una presión entre 8 y 15 atmósferas, en presencia de Pd sobre carbón vegetal.

6.- Procedimiento para preparar derivados de imidazo[2,1-a]isoquinolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 45 ABR. 1977
GRUPPO LEPETIT S.p.A.

