

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(19) ES (11) (21) (22)	NUMERO 485.367	(10) A1
	FECHA DE PRESENTACION 25.10.79	

16 JUL. 1980

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

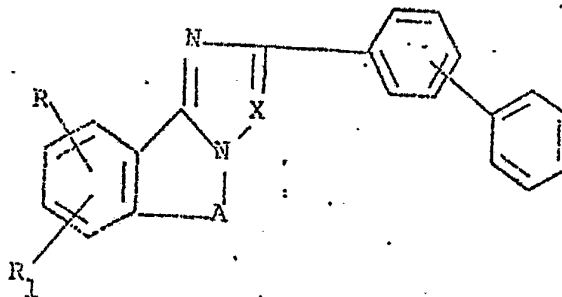
(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 42415/78			(32) FECHA 19.10.78			(33) PAIS Bretaña		
(47) FECHA DE PUBLICIDAD			(31) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D249/16 / A61K31/41			(32) PATENTES DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
(34) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS TRICICLICOS CONDENSADOS EN ORTO QUE CONTIENEN NITROGENO"								
(71) SOLICITANTE (S) GRUPFO LEPETIT S.p.A.								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Via Durando, 38, Milan, Italia								
(72) INVENTOR (ES) Umberto Guzzi, Amedeo Omodei-Sale' y Giulio Galliani								
(73) TITULAR (ES)								
(74) REPRESENTANTE D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 73.230)								

Fundamento del invento

Los 1,2,4-triazolo[5,1-a]isoindoles, 1,2,4-triazolo[5,1-a]isoquinoleínas y los derivados 5,6-dihidro correspondientes, llevan todos un grupo fenilo en la posición 2, son conocidos de las patentes de EE.UU. 4.007.276 y 4.075.341. Las imidazo[1,2-a]isoquinoleínas que llevan un grupo fenilo en la posición 2 son conocidas por la patente de EE.UU. 4.075.342. Los grupos fenilo en la posición 2 de las estructuras heterocíclicas antes mencionadas pueden también estar sustituidos de forma diversa (por ejemplo por alcoxi, aliloxi, halógeno, alcoholo y similares). Sin embargo la sustitución de bifenilo no ha sido nunca descrita.

Resumen del invento

El presente invento se refiere a ciertos nuevos compuestos tricíclicos condensados en orto que contienen nitrógeno, que tienen utilidad anti-reproductora, a los procedimientos para su fabricación y a su empleo como agentes anti-reproductores. Más particularmente, el presente invento se refiere a nuevos compuestos tricíclicos que contienen nitrógeno condensado en la posición orto de la fórmula siguiente:

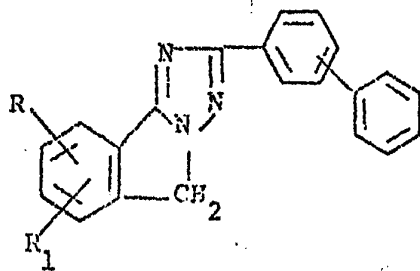


en la que R y R₁ se seleccionan independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, bromo y alcoxi (de C₁₋₄); A puede ser -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH- o -(CH₂)₃-; X representa un átomo

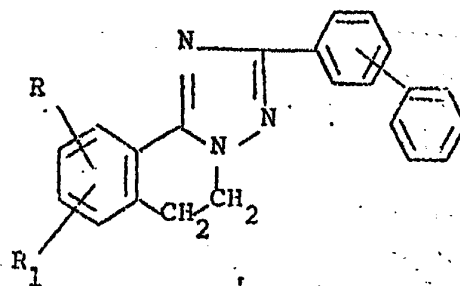
de nitrógeno o el grupo CH; y las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Quando, en la fórmula I anterior, X representa el átomo de nitrógeno, pueden identificarse las cuatro estructuras siguientes:

5



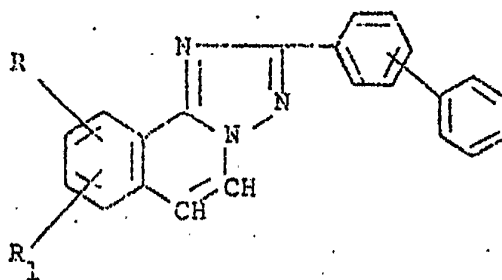
10



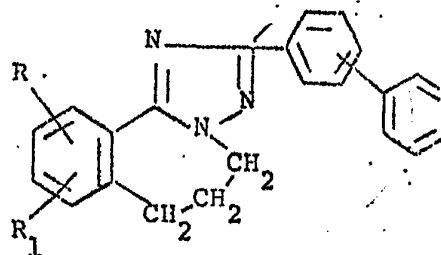
a) 1,2,4-triazolo[5,1-a]isoindol

b) 5,6-dihidro-1,2,4-triazolo[5,1-a]isoquinoleína

15



20



25

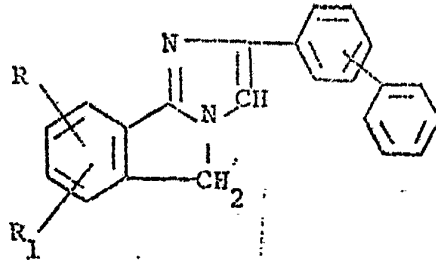
c) 1,2,4-triazolo[5,1-a]isoquinoleína

d) 6,7-dihidro-5H-1,2,4-triazolo[5,1-a][2]benzazepina

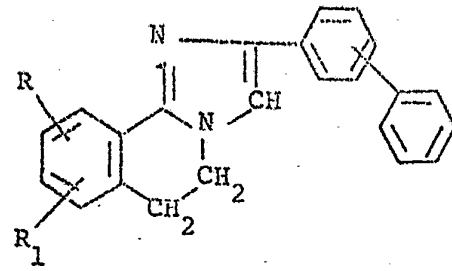
30

Quando en la fórmula I anterior, X representa el grupo CH, pueden identificarse las cuatro estructuras siguientes:

5



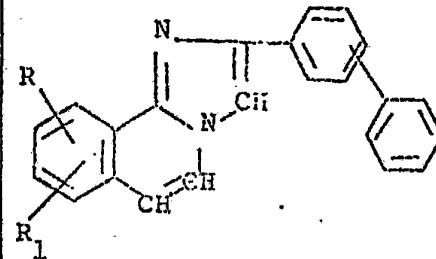
e) imidazo[2,1-a]isoindol



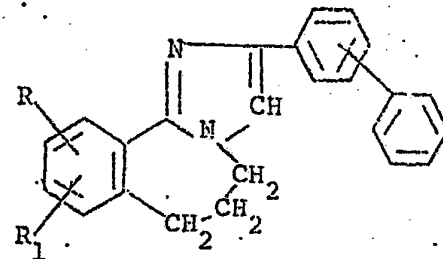
f) 5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinoleína

10

15



g) imidazo[2,1-a]isoquino-
leína



h) 6,7- dihidro-5H-imidazo
[2,1-a] [2]benzazepina

20

25

Un grupo preferido de compuestos comprende aquellos compuestos de fórmula I en los que A es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$, X representa un átomo de nitrógeno o el grupo CH y R y R_1 representan ambos hidrógeno; y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables.

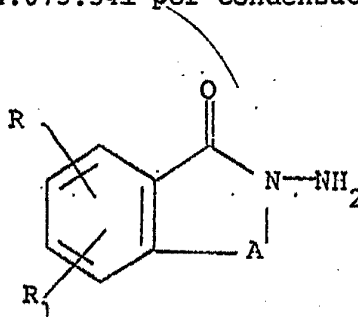
30

Un grupo más preferido de compuestos comprende aquellos compuestos de fórmula I en los que A es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$ X representa un átomo de nitrógeno y R y R_1 representan

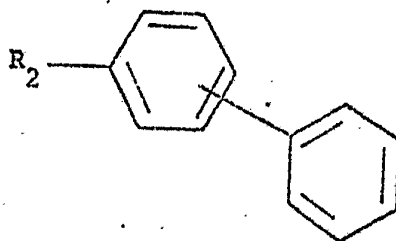
tan ambos hidrógeno; y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Otro grupo de compuestos más preferido comprende aquellos compuestos de fórmula I en los que A es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$, X es el grupo CH y R y R_1 representan ambos hidrógeno; y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen los derivados de ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, así como los derivados de ácidos orgánicos tales como ácido láctico, maleico, succínico, fumárico, oxálico, glutárico, cítrico, málico, tartárico, p-toluen-sulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, ciclohexanosulfónico y similares. Se preparan de acuerdo con métodos convencionales.

Los compuestos del invento pueden prepararse por métodos diferentes que dependen esencialmente de la naturaleza del símbolo X y de los sustratos reaccionantes. Como ejemplo, los compuestos a) a d) es decir, los de fórmula I en los que X es el átomo de nitrógeno, pueden prepararse sustancialmente siguiendo el mismo procedimiento descrito en la patente de EE.UU. 4.075.341 por condensación de un compuesto de fórmula:

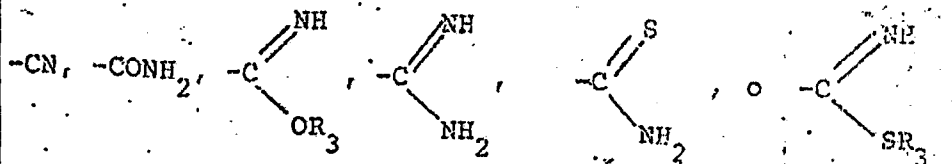


en la que R, R_1 y A son como se han definido antes, con un derivado de bifenililo de fórmula.



III

en la que R_2 representa uno de los grupos siguientes:



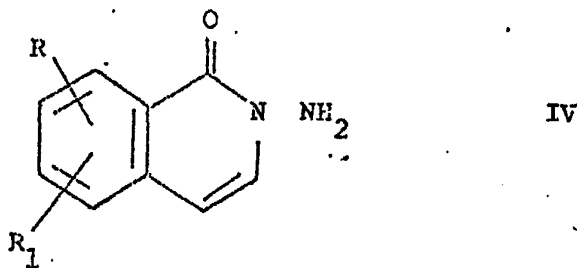
en las que R_3 es un grupo alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono. Pueden también emplearse ambos reaccionantes en forma de sus correspondientes sales de ácidos.

Sin embargo, de acuerdo con un aspecto de este invento, la condensación se lleva a cabo sencillamente poniendo en contacto una proporción molar del compuesto intermedio de fórmula II con al menos un equivalente molar del derivado de fórmula III durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 horas, opcionalmente pero no preferiblemente, en un disolvente orgánico que puede seleccionarse de alcoholes (de C_{1-4}), alcoxi (de C_{1-4})-alcoholes (de C_{1-4}), etilenglicol, propilenglicol y sus mezclas. La temperatura a la que tiene lugar la condensación puede variar desde aproximadamente 60°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

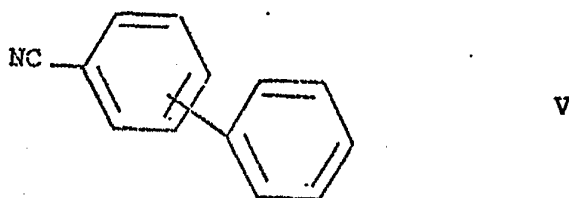
Los compuestos finales deseados se recuperan por último y se purifican por medio de técnicas que son completamente familiares a los expertos en la técnica. Estas técnicas comprenden separar el disolvente por evaporación, enfriar la

mezcla de reacción hasta que cristaliza un precipitado, o extraer el producto final por medio de un disolvente adecuado que se evapora subsiguientemente. Si es necesario, la purificación adicional se obtiene por cromatografía en columna o por recristalización.

Un método útil para preparar compuestos de fórmula I en la que X es el átomo de nitrógeno y A es el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ comprende poner en contacto una 2-amino-isoquinolein-1(2H)-ona de fórmula



15 en la que R y R_1 son como se han definido antes, con un nitrilo de fórmula



25 La reacción entre el compuesto IV y el compuesto V puede llevarse a cabo en un sistema disolvente adecuado pero también puede llevarse a cabo en ausencia de disolvente mezclando sencillamente los dos reaccionantes, preferiblemente junto con un catalizador. Cuando la reacción se lleva a cabo en grandes tandas, es sin embargo deseable añadir algún disolvente para rebajar la viscosidad de la masa de reacción y facilitar la mezcla de los reaccionantes. Puede emplearse

30 una amplia variedad de disolventes. Disolventes adecuados son

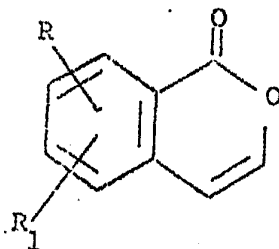
por ejemplo los alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y butanol, los alcoxi-alcoholes inferiores tales como metoxi-etanol, etoxi-etanol y propoxi-etanol, hidrocarburos inferiores clorados, etilenglicol, benceno, clorobenceno, tolueno, nitrobenceno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, triamida hexametilfosfórico y sus mezclas.

La temperatura de la reacción puede variar entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción cuando se lleva a cabo en un disolvente. En general, se prefieren temperaturas entre 60 y 160°C puesto que en estas condiciones la velocidad de reacción es suficientemente rápida y se evita la formación de productos secundarios indeseables.

Los dos reaccionantes se emplean generalmente en cantidades aproximadamente equimoleculares, aunque en algunos casos puede añadirse un exceso de 1 a 20% molar del nitrilo, en particular para facilitar la mezcla cuando se lleva a cabo la reacción en ausencia de disolventes. La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un catalizador. Catalizadores básicos tales como hidróxidos, alcóxidos e hidruros de metales alcalinos se encontraron que daban resultados satisfactorios. Pueden también emplearse adecuadamente como catalizador aminas orgánicas terciarias, así como sales de metales de transición y azufre elemental. Entre las sales de metales de transición se prefieren particularmente el cloruro férrico y el acetato de zinc. Los productos finales obtenidos se recuperan por medio de procedimientos conocidos. Los reaccionantes de fórmula IV pueden prepararse por varios métodos.

Los procedimientos más convenientes implican como

etapa final la reacción entre hidrazina y una isocumarina de fórmula

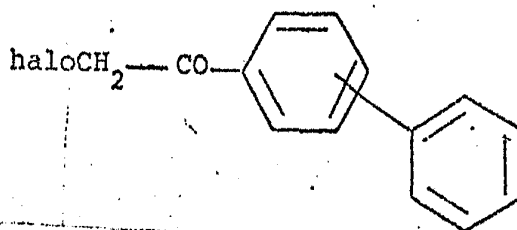


VI

en la que R y R₁ tienen los mismos significados que anteriormente. La preparación de los compuestos VI está muy documentada en la bibliografía y puede realizarse convenientemente por bromación con Br₂ de la 1-isocromanona correspondiente seguida por deshidrobromación con trietilamina en 1,2-dicloroetano.

La reacción entre la hidrazina y la isocumarina seleccionada se lleva a cabo a temperatura ambiente utilizando hidrato de hidrazina acuosa en etanol, como disolvente. Después de la adición de los ácidos a la mezcla de reacción se permite la transformación de las 2-amino-3,4-dihidro-3-hidroxi-isoquinolein-1(2H)-onas intermedias en la 2-amino-isoquinoleina-1(2H)-ona deseada.

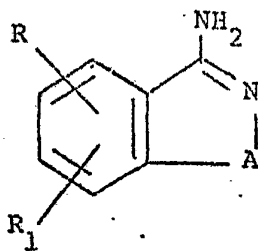
De acuerdo con otro aspecto del invento, los compuestos e) a h) anteriores, es decir los de fórmula I en los que X es el grupo CH, se preparan convenientemente haciendo reaccionar una bifenilil-halometil-cetona de fórmula



VII

(halo = Cl, Br)

con un compuesto de fórmula



VIII

en las que A, R y R₁ son como se han definido antes.

Esta reacción se lleva a cabo esencialmente de acuerdo con el esquema esbozado por F. Kröhnke y otros, Chem. Ber., 95, 1128, 1962. En la práctica real, los reaccionantes de fórmula VII y VIII se ponen en contacto en proporciones casi equimoleculares a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico tal como por ejemplo hidrocarburos (de C₁₋₄) clorados, y oxano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno o sus mezclas. El producto que se obtiene es el halohidrato del compuesto de fórmula I en la que X es el grupo CH y por consiguiente se obtiene la correspondiente base libre por tratamiento con bases acuosas, tales como hidróxidos, carbonatos alcalinos o hidróxido de amonio diluidos. La recuperación del producto final se alcanza sustancialmente por medio de los métodos ilustrados para la recuperación de las sustancias de estructuras a) a d).

Ha de señalarse finalmente que los compuestos de fórmula I anterior en los que A es -CH₂-CH₂- pueden prepararse por hidrogenación catalítica con paladios sobre carbón de los compuestos correspondientes en los que A es -CH=CH-. A su vez, éstos pueden prepararse por deshidrogenación catalí-

5 tica de los compuestos correspondientes en los que A es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Entre los diversos agentes de deshidrogenación útiles que pueden emplearse están azufre, N-bromoacetamida, bromo, tetraacetato de plomo, cloranilo y dióxido de manganeso. Este último puede prepararse en estado húmedo como describe por Pratt y otros, J. Org. Chem. 26, 2973, 1961 y se emplea en las condiciones recogidas por J. Goldman y otros en J. Org. Chem., 34 1979, 1969.

10 Los compuestos del presente invento muestran una utilidad anti-reproductora muy interesante. Más particularmente, muestran una notable actividad antifertilizante post-coital y post-implantación cuando se administran, por diferentes vías farmacológicas, a animales de laboratorio, por ejemplo ratas, hamsteres, perros, monos y mandriles.

15 Por otra parte, la actividad anti-fertilidad de estos nuevos compuestos no está asociada a otros efectos biológicos que son útiles con sustancias hormonales.

20 El empleo de los nuevos compuestos tricíclicos que contienen nitrógeno condensado en la posición orto como agentes anti-reproductores se refiere a todos los aspectos y hechos industrialmente aplicables de dicho empleo, incluyendo la incorporación de los nuevos compuestos a composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos activos son de hecho un objeto específico adicional de este invento.

25 La regulación de la fertilidad puede conseguirse usualmente en un número de casos por la administración de sustancias hormonales. Estas pueden implicar inhibición de la ovulación, transporte de óvulos, fertilización, implantación del cigoto, resorción del feto o aborto. Sólo con inhibición

de la ovulación se ha desarrollado un método con éxito que es clínicamente útil.

Los compuestos de este invento permiten un acercamiento completamente nuevo a este problema en el que puede administrarse un compuesto no hormonal por vía parenteral, oral o intravaginal, una o más veces según se necesite después de una "falta" del "período" o inducir la terminación de una preñez más adelantada.

Los experimentos representativos para determinar la actividad anti-fertilidad se llevaron a cabo con hamsteres dorados sirios hembra que pesaban de 100 a 130 g. Los animales se aparearon y la presencia de esperma en la vagina se tomó como evidencia del apareamiento. El día que se detectó esperma se consideró el día uno de preñez, puesto que en el laboratorio de los autores del presente invento y en los de otros investigadores, del 90 al 100% de los animales que se aparean como se demuestra por esperma vaginal están preñados.

La preñez se confirmó más tarde en el momento de la autopsia por presencia de fetos o lugares de implantación en los úteros. Incluso si un animal aborta el feto, las cicatrices de implantación permanecen como evidencia de que el animal ha estado preñado. Los compuestos del invento, que poseen una alta solubilidad en los vehículos farmacéuticos comúnmente empleados, se disolvieron en aceite de sésamo que contenían 20% de benzoato de bencilo y se administraron subcutáneamente en dosis de 10 mg/kg diarias durante 5 días comenzando el cuarto día de preñez (días 4-8).

A los animales se les realizó la autopsia el catorce día de preñez y se examinaron los úteros para poner en evidencia la preñez (lugares de implantación, resorciones feta-

les o fetos vivos), hemorragias y poner en evidencia las anomalías del útero, placenta o fetos. Se consideró que un compuesto era activo si había una reducción de fetos vivos en al menos 60% en los animales tratados y la presencia de lugares de implantación demuestra que el animal ha estado preñado. Los compuestos del invento demuestran que son activos de acuerdo con los criterios antes mencionados.

A continuación se estudiaron los compuestos en cuanto las relaciones dosis-actividad y se determinaron también los correspondientes valores DE_{50} , es decir 100% de actividad (ausencia de fetos vivos) en 50% de los animales. La tabla siguiente recoge los valores de DE_{50} de algunos compuestos representativos del invento:

TABLA I

Compuesto del Ejemplo	DE_{50} , mg/kg s.c. en hamsteres
1	0,015
3	0,05
4	0,7
6	0,02

Los mismos criterios y condiciones experimentales anteriores se aplicaron también cuando la actividad anti-reproductora de los compuestos del invento se investigó en otras especies animales tales como por ejemplo ratas, perros, monos, y mandriles.

En experimentos representativos, las ratas Sprague-Dawley hembras que pesaban de 200 a 300 g se trataron subcutáneamente con una dosificación de 20 mg/kg del compuesto que ha de ensayarse, disuelto en aceite de sésamo que contenía 20% de benzoato de bencilo, durante 5 días consecuti-

vos comenzando el sexto día de preñez. Las ratas se mataron y se les realizó la autopsia el día 16 y se examinaron los úteros como se hizo antes para los hamsteres.

También en este experimentos los compuestos del invento originaron una reducción de fetos vivos en al menos 60% de las ratas tratadas. El valor de la DE_{50} del compuesto del Ejemplo 1 se determinó y se recogió en la Tabla siguiente:

TABLA II

Compuesto del Ejemplo	DE_{50} , mg/kg s.c. en ratas
1	0,55

También se obtuvieron resultados favorables administrando los compuestos del invento por vía oral. Los experimentos para determinar esta propiedad se llevaron a cabo en hamsteres siguiendo el mismo procedimiento anterior, con la obvia excepción de que los compuestos se administraron por vía oral en lugar de subcutánea.

Se observó la reducción de aproximadamente 60% de fetos vivos a una dosificación oral de 10 mg/kg.

Los valores de DE_{50} de los compuestos de los Ejemplos 1, 3 y 6 también se determinaron y se recogieron en la Tabla siguiente:

TABLA III

Compuesto del Ejemplo	DE_{50} , mg/kg p.e. en hamsteres
1	0,20
3	0,50
6	0,30

El compuesto del invento demostró que era activo también cuando se administraba por vía intravaginal. En un experimento representativo en hamsteres, el compuesto del Ejemplo 1 mostró una DE_{50} de aproximadamente 0,20 mg/kg.

5 Finalmente, los compuestos del invento muestran una toxicidad muy baja. En efecto, sus valores DL_{50} , determinados de acuerdo con Lichtfield y Wilcoxon, Journ. Pharm. Expt. Ther., 96, 99, 1949, no son nunca inferiores a 600 mg/kg cuando se administran a ratones por vía intraperitoneal.

10 El hecho de que los compuestos del invento posean una actividad anti-reproductora notable incluso cuando se administraron por vía oral y sean muy solubles en los vehículos farmacéuticos comunes representa indudablemente propiedades adicionales importantes. Como un ejemplo, la alta solubilidad hace que los compuestos sean fácilmente absorbibles e incorporables en forma de dosificación inyectables más tolerables y adecuadas que poseen menos inconvenientes que las formas correspondientes en las que el ingrediente activo está en suspensión en el vehículo. Por otro lado, también la actividad por vía oral o intravaginal permite que los compuestos sean incorporados a más preparaciones farmacéuticas aceptables.

15 Por consiguiente resulta que los compuestos del invento pueden administrarse por varias vías; oral, subcutánea, intramuscular o intravaginal.

20 Para administración oral las sustancias se combinan en formas tales como tabletas, polvos dispersables, cápsulas, gránulos, jarabes, elixires y soluciones.

30 Las composiciones para empleo oral pueden contener uno o más coadyuvantes convencionales tales como por ejemplo

agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes de revestimiento y agentes conservadores, con el fin de proporcionar una preparación elegante y agradable al paladar.

5 Las tabletas pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes convencionales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración, tales como por ejemplo
10 almidón, ácido algínico y carboximetilcelulosa de sodio, agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, goma arábiga y polivinilpirrolidona y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.

15 Jarabes, elixires y soluciones se formulan como ya se conoce en la técnica. Junto con el compuesto activo pueden contener agentes de puesta en suspensión, tales como por ejemplo metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio, agentes humectantes, por ejemplo lecitina, estearatos de polioxietileno y monooleato de polioxietilensorbitán, y los agentes conservadores, edulcorantes y tampones comunes.

20 Una cápsula o una tableta puede contener el ingrediente activo sólo o mezclado con un diluyente sólido inerte, tal como por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín.

25 Además de la vía oral, pueden emplearse adecuadamente otros caminos útiles para administrar los compuestos del invento, tales como por ejemplo, la administración subcutánea o intramuscular.

30 El ingrediente activo se incorpora por tanto en

formas de dosificación inyectables. Dichas composiciones se formulan de acuerdo con la técnica y pueden contener agentes dispersantes o humectantes apropiados y agentes de puesta en suspensión o tampones idénticos o similares a los antes mencionados.

Pueden también ser empleados adecuadamente como vehículos aceite de sésamo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, aceite de cacahuete y sus mezclas.

Una inserción vaginal puede también contener el ingrediente activo mezclado con los vehículos comunes, por ejemplo gelatina, ácido adípico, bicarbonato de sodio, lactosa y análogos.

Los compuestos del invento pueden también administrarse 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, de las que se preparan fácilmente haciendo reaccionar la base con un ácido apropiado y, por consiguiente, están incluidas dentro del alcance del invento. Representativas de dichas sales son las sales de ácidos minerales, tal como por ejemplo el clorhidrato, bromhidrato, sulfato y similares, y las sales de ácidos orgánicos, tales como el succinato, benzoato, acetato, p-toluensulfonato, benceno-sulfonato, maleato, tartrato, metanosulfonato, ciclohexilsulfonato y similares.

La dosificación del ingrediente activo empleado para inhibir la reproducción puede variar dentro de amplios límites, dependiendo de la naturaleza del compuesto.

Generalmente, se obtienen buenos resultados cuando los compuestos de la fórmula I anterior se administran en una dosificación única de 0,1 a 25 mg/kg intramuscular-

mente o en una dosificación múltiple (de 5 a 10 días) de 0,5 a 25 mg/kg oral o intravaginalmente.

Las formas de dosificación útiles para este fin contienen generalmente alrededor de 10 a alrededor de 600 mg del ingrediente activo mezclado con un vehículo o diluyente sólido o líquido farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos siguientes ilustran el procedimiento del invento y describen en detalle algunos compuestos de fórmula general I sin limitar el alcance del invento.

Ejemplo 1: 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-1,2,4-triazolo[5,1-a]isoquinoleína.

Una solución preparada de 0,075 g de sodio disueltos en 20 ml de etanol absoluto se añadió a una suspensión de 0,640 g (0,004 moles) de 2-amino-isoquinolein-1-(2H)-ona y 0,720 g (0,004 moles) de 4-fenil-benzonitrilo en 20 ml de etanol absoluto. La mezcla resultante se llevó a reflujo durante 30 minutos en un baño de aceite, y a continuación se añadieron 15 ml de etilenglicol y el etanol se separó por destilación ajustando la temperatura del baño de aceite a aproximadamente 150°C. Después de 3 horas la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente con lo que se separó por cristalización el compuesto del epígrafe. Se recuperó por filtración y se recristalizó en una mezcla de cloruro de metileno/éter dietílico = 1/1. Rendimiento 650 mg. P. de F. 203-5°C.

Ejemplo 2: 2-[(1,1'-bifenil)-3-il]-1,2,4-triazolo[5,1-a]isoquinoleína.

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo anterior, partiendo de 2-amino-isoquino

leín-1(2H)-ona y 3-fenil-benzonitrilo. Rendimiento 49%. P. de F. 167-69°C. (en acetato de etilo).

Ejemplo 3: 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-5,6-dihidro-1,2,4-triazolo[5,1-a]isoquinoleína.

5 Una mezcla que consistía en 1,94 g (0,0086 moles) del éster etílico del ácido 4-fenilbencimidico y 0,972 g (0,006 mol) de 2-amino-3,4-dihidro-isoquinoleín-2(1H)-ona se calentó en un baño de aceite a una temperatura de 90°C durante 10 5 horas. La temperatura del baño se aumentó subsiguientemente hasta 200°C y se mantuvo durante toda una noche. Por enfriamiento, la masa obtenida se disolvió en cloruro de metileno y se cromatografió a través de gel de sílice empleando como sistemas eluyentes primeramente petróleo ligero/éter dietílico = 9/1 y luego petróleo ligero/éter dietílico = 8/2 15 (volumen/volumen). Las fracciones que contenían el producto del epígrafe se recogieron y la solución resultante se concentró hasta un pequeño volumen. El producto del epígrafe se separó por cristalización y se recuperó por filtración. Rendimiento 1,180 g. P. de F. 143-44°C (en éter dietílico/hexano). 20

Ejemplo 4: 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-5H-1,2,4-triazolo[5,1-a]isoindol

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 3, partiendo de N-aminoftalimidina y éster 25 etílico del ácido 4-fenilbencimidico. Rendimiento 52%. P. de F. 231°C (en acetato de etilo).

Ejemplo 5: 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-6,7-dihidro-5H-1,2,4-triazolo[5,1-a]-[2]benzazepina.

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 partiendo de 2-amino-4,5-dihidro-2-

benzazepina-1(2H,3H)-ona y éster etílico del ácido 4-fenilbencimídico. Rendimiento 63%. P. de F. 135-37°C (en éter dietílico).

Ejemplo 6: 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-imidazo[2,1-a]isoquinoleína.

5

Una solución de 4,32 g (0,03 mol) de 1-amino-isoquinoleína y 8,25 g (0,03 mol) de [(1,1'-bifenil)-4-il]-bromo-
metil-cetona en 100 ml de cloroformo se calentó en un baño de
agua hirviendo durante aproximadamente 10 minutos hasta que
se separó un precipitado. El disolvente se separó por destilación
a presión atmosférica y el residuo se calentó bajo vacío durante
30 minutos a 100°C. Se recogió subsiguientemente con 50 ml de
agua y la solución resultante se hizo alcalina por medio de 70 ml
de hidróxido de sodio acuoso al 10%. Después de extracción con
500 ml de cloruro de metileno y evaporación del disolvente, se
obtuvo un residuo que se recristalizó en etilenglicol-monometiléter.
Rendimiento 3,0 g. P. de F. 221-22°C.

10

15

Ejemplo 7: Se prepara una tableta revestida de azúcar a partir de:

20

2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-1,2,4-triazolo[5,1-a]iso

quinoleína 50 mg

carboximetilcelulosa de sodio 5 mg

estearato de magnesio 5 mg

25

gelatina 5 mg

almidón 5 mg

sacarosa 27 mg

goma arábiga, lactosa, dióxido de titanio, laca de aluminio de acuerdo con los procedimientos convencionales.

30

22119

Ejemplo 8: Se prepara un vial para uso inyectable a partir de:

	2-/(1,1'-bifenil)-4-il/-1,2,4-triazolo/5,1-a/iso	
	quinoleína	30 mg
	benzoato de bencilo	220 mg
5	aceite de sésamo c.s. hasta	2 ml

Ejemplo 9: Se prepara una tableta a partir de:

	2-/(1,1'-bifenil)-4-il/-imidazo/2,1-a/isoquino	
	leína	100 mg
	Levilita	80 mg
10	Almidón	80 mg
	Estearato de magnesio	10 mg

Los compuestos siguientes pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento ilustrado en los ejemplos anteriores:

2-/(1,1'-bifenil)-3-il/-5H-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoindol

15 2-/(1,1'-bifenil)-4-il/-7-cloro-5H-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoindol.

2-/(1,1'-bifenil)-4-il/-8-cloro-5H-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoindol.

2-/(1,1'-bifenil)-4-il/-8-metoxi-5H-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoindol.

20

2-/(1,1'-bifenil)-4-il/-7,8-dicloro-5H-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoindol.

2-/(1,1'-bifenil)-2-il/-5H-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoindol

2-/(1,1'-bifenil)-3-il/-5,6-dihidro-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.

25

2-/(1,1'-bifenil)-2-il/-5,6-dihidro-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.

2-/(1,1'-bifenil)-4-il/-7-cloro-5,6-dihidro-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.

2-/(1,1'-bifenil)-4-il/-8-cloro-5,6-dihidro-1,2,4-triazolo/5,

30

- 1-a/isoquinoleína.
- 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-8,9-dicloro-5,6-dihidro-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.
- 5 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-7-metoxi-5,6-dihidro-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.
- 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-9-metoxi-5,6-dihidro-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.
- 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.
- 10 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-7-etoxi-5,6-dihidro-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.
- 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-9-etoxi-5,6-dihidro-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.
- 2-[(1,1'-bifenil)-2-il]-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína
- 15 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-9-cloro-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.
- 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-8-cloro-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.
- 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-8,9-dicloro-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.
- 20 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-7-metoxi-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.
- 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-9-metoxi-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.
- 25 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-8,9-dimetoxi-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.
- 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-7-etoxi-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.
- 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-9-etoxi-1,2,4-triazolo/5,1-a/isoquinoleína.
- 30

- 2-[(1,1'-bifenil)-3-il]-6,7-dihidro-5H-1,2,4-triazolo[5,1-a]/2]benzazepina.
- 2-[(1,1'-bifenil)-2-il]-6,7-dihidro-5H-1,2,4-triazolo[5,1-a]/2]benzazepina.
- 5 2-[(1,1'-bifenil)-2-il]-imidazo[2,1-a]isoindol
- 2-[(1,1'-bifenil)-3-il]-imidazo[2,1-a]isoindol
- 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-imidazo[2,1-a]isoindol
- 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-7-cloro-imidazo[2,1-a]isoindol
- 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-8-cloro-imidazo[2,1-a]isoindol
- 10 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-8-metoxi-imidazo[2,1-a]isoindol
- 2-[(1,1'-bifenil)-2-il]-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinoleína.
- 2-[(1,1'-bifenil)-3-il]-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinoleína.
- 15 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinoleína.
- 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-9-cloro-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinoleína.
- 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-8-cloro-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinoleína.
- 20 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-8,9-dicloro-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinoleína.
- 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-9-metoxi-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinoleína.
- 25 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-8-metoxi-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinoleína.
- 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-imidazo[2,1-a]isoquinoleína.
- 2-[(1,1'-bifenil)-2-il]-imidazo[2,1-a]isoquinoleína
- 30 2-[(1,1'-bifenil)-3-il]-imidazo[2,1-a]isoquinoleína

2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-7-cloro-imidazo[2,1-a]isoquinoleína
 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-8-cloro-imidazo[2,1-a]isoquinoleína
 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-7,8-dicloro-imidazo[2,1-a]isoquinoleína.

5 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-7-metoxi-imidazo[2,1-a]isoquinoleína
 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-8-metoxi-imidazo[2,1-a]isoquinoleína
 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-7,8-dimetoxi-imidazo[2,1-a]isoquinoleína.

10 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-7-etoxi-imidazo[2,1-a]isoquinoleína
 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-8-etoxi-imidazo[2,1-a]isoquinoleína
 2-[(1,1'-bifenil)-2-il]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-a] [2]-benzazepina.

2-[(1,1'-bifenil)-3-il]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-a] [2]-benzazepina.

15 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-a] [2]-benzazepina.

PREPARACION DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

A) 2-amino-isoquinolein-1(2H)-ona

20 Una solución de isocumarina (26 g, 0,16 mol) en etanol al 95% (2000 ml) se trató con hidrato de hidrazina al 25% en agua (64 ml, 0,32 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado de 2-amino-3,4-dihidro-3-hidroxi-1H(2H)-isoquinoleína se disolvió y deshidrató por adición de ácido clorhídrico al 10% (150 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se neutralizó la mezcla con carbonato de sodio y el etanol se recuperó por destilación a vacío. El compuesto del epígrafe se aisló por filtración y extracción con cloroformo dando 27,92 g (98%) del producto del epígrafe. P. de F. 103-4°C.

30

22119

B) 2-amino-4,5-dihidro-2-benzazepina-1(2H,3H)-ona

Una solución de 2,7 g de ácido O-amino-sulfónico y 1,25 g de una suspensión aceitosa al 55% de hidruro de sodio en 30 ml de dimetilformamida y 30 ml de tetrahidrofurano se añadió gradualmente a una temperatura de 10°C a una suspensión de 9,66 g (0,0176 mol) de 4,5-dihidro-2-benzazepina-1(2H,3H)-ona. Después de dejar reposar durante 1 hora a temperatura ambiente la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaCl, a continuación se separó la capa orgánica y las aguas madres se extrajeron con 300 ml (3 x 100 ml), de una mezcla 1:1 (v:v) de tetrahidrofurano y dimetilformamida. Se reunieron las fases orgánicas y se llevaron hasta sequedad. El residuo obtenido se recogió subsiguientemente con 500 ml de acetato de etilo y la solución orgánica resultante se extrajo con 200 ml (5 x 40 ml) de una solución acuosa al 3% de HCl. El extracto ácido se hizo alcalino con hidróxido de sodio acuoso al 5% y se extrajo subsiguientemente con acetato de etilo. Después de evaporar el disolvente, se obtuvo un residuo aceitoso que se destiló a presión reducida.

Rendimiento: 10 g del compuesto del epígrafe. P. de Eb. 120°C/0,2 mm de Hg.

C) 2-amino-3,4-dihidro-isoquinoleína-2(1H)-ona

La preparación de este compuesto está descrito en la patente belga 780.885.

D) N-aminoftalimidina

La preparación de este compuesto está descrita por Bellasio y otros, Annali di Chimica, 59, 451, 1969.

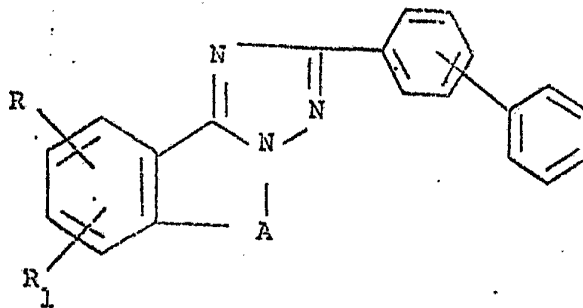
E) 1-amino-isoquinoleína

Este es un producto comercial.

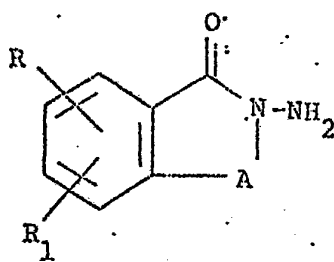
REIVINDICACIONES

5 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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para preparar compuestos tricíclicos condensados en orto que contienen nitrógeno, de la fórmula:

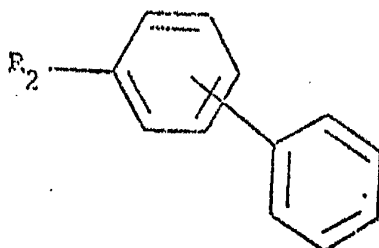


20 en la que R y R₁ se seleccionan independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, bromo y alcoxi de C₁₋₄; A puede ser -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH- o -(CH₂)₃-, que comprende poner en contacto una proporción molar de un compuesto de fórmula



II

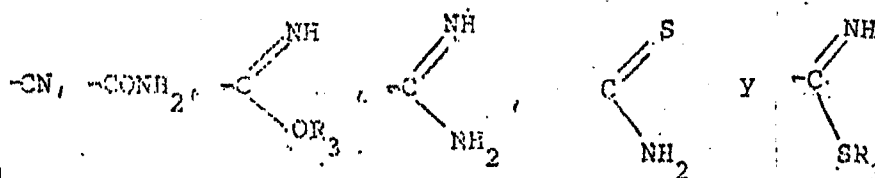
30 en la que A, R y R₁ son como se han definido antes, o una de sus sales con ácidos, con al menos un equivalente molar de un compuesto de fórmula.



III

5

o una de sus sales con ácidos, en la que R₂ se selecciona de



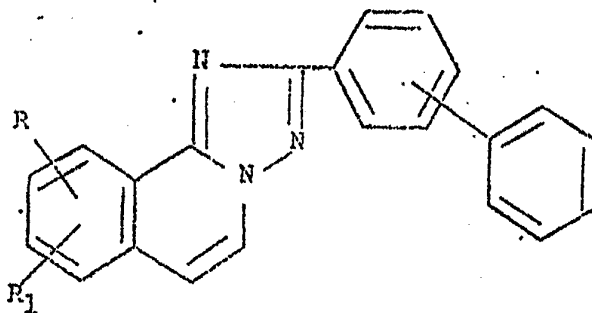
10

en las que R₃ es un grupo alcohilo de 1 a 3 átomos de carbono, durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 horas, opcionalmente en un disolvente orgánico seleccionado de alcoholes (de C₁₋₄) alcoxi (de C₁₋₄)-alcoholes (de C₁₋₄), etilenglicol, propilenglicol y sus mezclas, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 60°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

15

20

2^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a para preparar derivados de 2-fenil-s-triazolo[5,1-a]isoquinoleína de fórmula

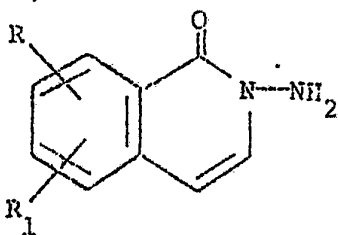


25

en la que R y R₁ son como se han definido en la reivindicación 1^a, que comprende poner en contacto una proporción mo-

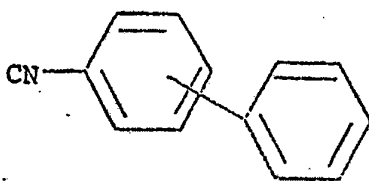
30

lar de una 2-amino-isoquinolein-1-(2H)-ona de fórmula



IV

en la que R y R₁ son como se han definido en la reivindicación 1^a, con sustancialmente un equivalente molar de un nitrilo de fórmula



V

preferiblemente en presencia de un catalizador.

3^a.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS TRICICLICOS CONDENSADOS EN ORTO QUE CONTIENEN NITROGENO.

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

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

Madrid, 12. DIC. 1979

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder

30

22119

LMN.-