

M. O DE INDUSTRIA
P. A PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NÚMERO	447548	(12) AT
(13) FECHA DE PUBLICACIÓN			

PATENTE DE INVENCION

(14) PRIORIDADES	(15) FECHA	(16) PAIS
(17) NÚMERO		
25163/73	25 de Mayo de 1973	Inglaterra.-
3978 /73	22 de Agosto de 1973	Inglaterra.-

(18) FECHA DE PUBLICIDAD	(19) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(20) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	426.664

(21) TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento para la obtención de derivados de triazolisoquinolina.

(22) SOLICITANTE (S)
Gruppo Iepetit S.p.A.

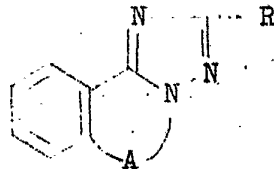
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Via Durando 38, 20158 MILAN (Italia).-

(23) INVENTOR (ES)
Amadeo OMODEI-SALE', Pietro CONSONNI, Leonard J. LERNER.

(24) TITULAR (ES)

(25) REPRESENTANTE
D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.-

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



10.

en la que A representa el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; R es fenilo sustituido con alcoxi inferior, alqueniloxi inferior, alquiniloxi inferior, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, carboximetoxi, carbo-(alcoxi inferior)metoxi.

15.

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.

20.

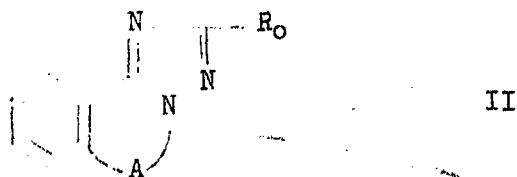
El término "alqueniloxi inferior" representa un grupo alqueniloxi lineal o ramificado de 3 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, aliloxi, 2-buteniloxi, 1-metil-2-propeniloxi, 1,1-dimetil-2-propeniloxi, 3-metil-2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-penteniloxi, 4-penteniloxi.

25.

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, 4-pentiniloxi.

30.

Los compuestos de la invención en donde R es fenilo sustituido con alquiloxi inferior, alqueniloxi inferior, alquiniloxi inferior, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, se pueden preparar por reacción de derivados de fórmula II:



5.

en la que A se define como anteriormente y Ro es hidroxifenilo, con agentes adecuados tales como halogenuros de alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y sus correspondientes tosilatos y mesilatos. En adición, mediante reacción de compuestos de fórmula II con un ácido α -haloacético o sus ésteres de alquilo inferior, en presencia de aceptores de ácidos, se obtienen los correspondientes compuestos en donde R es carboximetoxifenilo y carbo(alcoxi inferior)metoxifenilo.

10

15.

Los compuestos de esta invención muestran una notable actividad antifertilizante. En particular los compuestos que tienen dicha sustitución en la posición meta del radical fenilo, muestran una actividad antifertilizante post-coital post-implantación, muy interesante, cuando se administran subcutáneamente 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 biológicos que normalmente están ligados a las sustancias hormonales.

20.

25.

La regulación de la fertilidad puede conseguirse normalmente de distintos modos a través de la administración de sustancias hormonales. Estos modos pueden implicar la inhibición de la ovulación, transporte del óvulo, fertilización, implantación del cigoto, resorción del feto o aborto. Solamen-

30.

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

5. Los compuestos de esta invención que pertenecen al grupo identificado anteriormente, permiten una solución enteramente 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 durante un "periodo fallado" o para inducir la terminación de un embarazo más avanzado.

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

R A T A

15. 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 esperma en la vagina. La detección de esperma 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

20. 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

25. 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 com-

30.

puestos que muestran una eficacia del 100 % con el mínimo de efectos secundarios o toxicidad, se estudian a fondo.

Como ejemplo, en la siguiente tabla se resumen los valores ED₅₀ de algunos compuestos representativos ensayados. los valores ED₅₀ representan los niveles de dosificación que muestran una eficacia del 100 % en el 50 % de los animales tratados.

TABLA I

Compuesto	ED ₅₀ mg/kg s.c.
10. <u>-s-triazol[5,1-a]isoquinolina</u>	
2-(m-metoxifenil)-5,6-dihidro-	8
2-(m-etoxifenil)-5,6-dihidro-	5
2-(m-propoxifenil)-5,6-dihidro-	5
2-(m-pentiloxifenil)-5,6-dihidro-	6
15. 2-(m-isopropoxifenil)-5,6-dihidro-	6
2-(m-aliloxifenil)-5,6-dihidro-	4
2-(m-propargiloxifenil)-5,6-dihidro-	4
2-(m-ciclopentiloxifenil)-5,6-dihidro-	8

HAMSTER

20. Hamster hembras Syrian Golden con un peso de 100-130 g son apareados bajo condiciones similares descritas en los estudios realizados con las ratas anteriormente. Se utilizan también los mismos criterios y condiciones a excepción de que los animales son tratados en los días 4 a 8 de embarazo y sometidos a la autopsia al día 14.

25.

La siguiente tabla 2 resume los valores ED₅₀ encontrados para algunos compuestos representativos.

TABLA 2

Compuesto	ED ₅₀ mg/kg s.c.
<u>-s-triazol[5,1-a]isoquinolina</u>	
2-(m-metoxifenil)-5,6-dihidro-	0,10
2-(m-etoxifenil)-5,6-dihidro-	0,08
2-(m-propoxifenil)-5,6-dihidro-	0,11

5.

PERROS

10.

Perros hembra Beagle con un peso aproximado de 10 kg, son apareados y al día 20 de embarazo los animales son administrados con dosis simples subcutáneas de los compuestos que fueron activos tanto en la rata como en el hamster. Al 35 días de embarazo, los animales fueron abiertos quirúrgicamente y se examinaron los úteros con respecto a la presencia de fetos, tejidos placentales, etc.

15.

La siguiente tabla 3 indica las dosis mínimas de compuestos representativos que demuestran una eficacia del 100%.

TABLA 3

Compuesto	Dosis mínima eficaz mg/kg s.c.
<u>-s-triazol[5,1-a]isoquinolina</u>	
2-(m-metoxifenil)-5,6-dihidro-	12,5
2-(m-etoxifenil)-5,6-dihidro-	6,25
2-(m-propoxifenil)-5,6-dihidro-	6,25

20.

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 biológicamente activas.

30.

Los compuestos según la invención se pueden administrar por varias vías, por ejemplo, oralmente, subcutáneamente,

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, sazonantes, 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 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 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.
15. Los jarabes, elixires y soluciones se formulan 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.
20. Los jarabes, elixires y soluciones se formulan 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.
25. Los jarabes, elixires y soluciones se formulan 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.

5.

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

10.

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.

15.

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

20.

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, hidrocloreto, 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.

25.

30.

Los siguientes ejemplos ilustran el proceso de la

invención y describen con detalle algunos de los compuestos de la fórmula general I, sin que por ello limiten el alcance de la invención.

EJEMPLO 1

5. 2-(3-etoxifenil)-,5,6-dihidro-s-triazol[5,1-a]isoquinolina

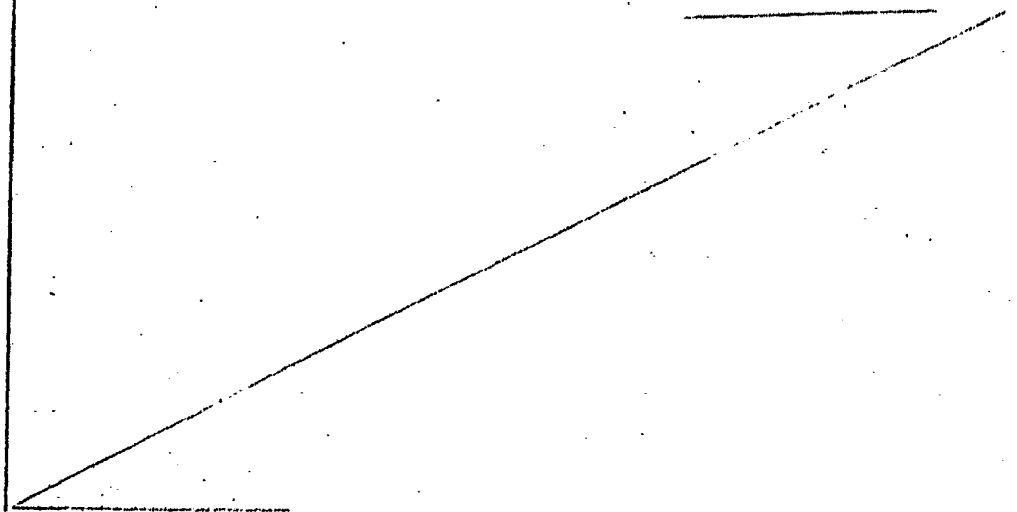
10. Se añaden 3,95 g de 2-(3-hidroxifenil)-5,6-dihidro-s-triazol[5,1-a]isoquinolina a 60 ml de etanol conteniendo una proporción equivalente de etóxido sódico. A esta mezcla se añaden 1,57 ml de yoduro de etilo en 15 ml de etanol. Después de agitar durante 1 hora, a temperatura ambiente, se añaden 1,57 ml más de yoduro de etilo y la mezcla se refluxe durante 18 horas. El disolvente se destila y el residuo se lava con agua y se extrae luego con diclorometano. La evaporación del disolvente y cristalización del residuo en etanol, proporciona 3,87 g del producto del título; p.f. 102-103°C.

15.

EJEMPLOS 2 - 11

20.

Mediante alquilación de 2-(3-hidroxifenil)5,6-dihidro-s-triazol[5,1-a]isoquinolina con los reactivos A de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, se obtienen los compuestos B:



Ejemplo	A	B -5,6-dihidro-s-triazol [5,1-a]isoquinolina	P.f. °C
	2	yoduro de metilo 2-(m-metoxifenil)-	94-6
5.	3	yoduro de isopropilo 2-(m-isopropoxifenil)-	106-7
	4	bromuro de propilo 2-(m-propoxifenil)-	116-7
	5	bromuro de butilo 2-(m-butoxifenil)-	61-3
	6	bromuro de pentilo 2-(m-pentiloxifenil)-	71-3
10.	7	bromuro de ciclo-pentilo 2-(m-ciclopentiloxifenil)-	76-8
	8	bromuro de alilo 2-(m-aliloxifenil)-	96-7
	9	bromuro de propargilo 2-(m-propargiloxifenil)-	113-4
	10	ácido cloroacético 2-(m-carboximetoxifenil)-	225-7
15.	11	cloroacetato de etilo 2-(m-carbetoximetoxifenil)-	114-6

Preparación de 2-(m-benciloxifenil)-5,6-dihidro-s-triazol[5,1-a]isoquinolina.

20.

Una mezcla de 0,10 moles de 2-amino-3,4-dihidro-1(2H)-isoquinolinona, 0,15 moles de éster etílico de ácido m-benciloxibencimídico y 2,15 g del hidrocloreuro de éster etílico de ácido m-benciloxibencimídico, se calienta bajo vacío (200 mm Hg) durante 5 horas a unos 90°C y durante 2 horas a unos 125°C. A continuación se añaden 0,02 moles de éster etílico de ácido benciloxibencimídico y la mezcla se calienta durante 16 horas más a unos 125°C bajo vacío.

25.

Todos los materiales volátiles se eliminan por destilación a 125°C y 5 mm Hg. El producto de reacción en bruto se cicliza por calentamiento durante 5 horas en 150 ml de etanol

30.

5. conteniendo 1,2 g de hidruro sódico al 80% (0,040 moles). La mezcla de reacción se evapora entonces hasta sequedad in vacuo y se disuelve luego en diclorometano. La solución orgánica, después del lavado con agua se evapora y el compuesto residual en bruto se cristaliza en etanol al 50% proporcionando (79%) del compuesto del título P.f. 112-113°C.

Preparación de 2-(3-hidroxifenil)-5,6-dihidro-s-triazol[5,1-a]isoquinolina.

10. Se disuelven 17,7 g de 2-(3-benciloxifenil)-5,6-dihidro-s-triazol[5,1-a]isoquinolina en 500 ml de etanol y se hidrogena a la presión atmosférica y temperatura ambiente en presencia de 3 g de paladio sobre carbón vegetal al 10 %. Después de la filtración del catalizador, la solución se concentra a 100 ml. El producto precipitado, tras enfriar, se purifica por cristalización en etanol. Rendimiento, 10,1 g; p.f. 201-202°C.

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

20. 2-(o-metoxifenil)-5,6-dihidro-s-triazol[5,1-a]isoquinolina
- 2-(m-ciclopropoxifenil)-5,6-dihidro-s-triazol[5,1-a]isoquinolina
- 2-(m-ciclobutoxifenil)-5,6-dihidro-s-triazol[5,1-a]isoquinolina
25. 2-(m-isobutirilaminofenil)-5,6-dihidro-s-triazol[5,1-a]isoquinolina
- 2-(m-isobutoxifenil)-5,6-dihidro-s-triazol[5,1-a]isoquinolina
- 2-[m-(terc-butoxi)-fenil]-5,6-dihidro-s-triazol[5,1-a]isoquinolina
30. 2-[m-isoamiloxifenil]-5,6-dihidro-s-triazol[5,1-a]isoquinolina
- 2-(m-ciclohexiloxifenil)-5,6-dihidro-s-triazol[5,1-a]isoquinolina

EJEMPLO 12

Se prepara un vial para uso inyectable a partir de:

5. 2-(m-metoxifenil)-5,6-dihidro-s-triazol[5,1-a]isoquinolina 35 mg
Alcohol bencílico 100 mg
Aceite de cacahuete q.s. para 2 ml.

EJEMPLO 13

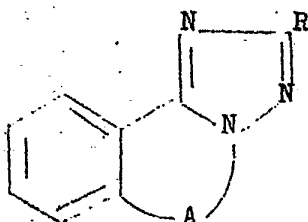
Se prepara un vial para uso inyectable a partir de:

10. 2-(m-eto-xifenil)-5,6-dihidro-s-triazol[5,1-a]isoquinolina 35 mg.
Alcohol bencílico 100 mg.
Aceite de ricino q.s. para 2 ml.

15. 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.

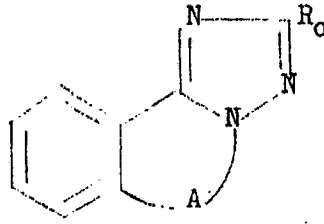
REIVINDICACIONES

20. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de triazolisquinolina, de fórmula:



25. en la que A representa el grupo -CH₂-CH₂-; R es un fenilo sustituido con un grupo elegido, alcoxi inferior, alqueniloxi inferior, alquiniloxi inferior, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, carboximetoxi y carbo(alcoxi inferior)metoxi; caracterizado porque comprende la reacción de un compues-
- 30.

to de fórmula:



5.

en la que A se define como anteriormente y R_o es fenilo sustituido con hidroxilo, con un agente alquilante elegido entre halogenuros, tosilatos y mesilatos de alquilo inferior, alquilo inferior, alquinilo inferior, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y ácido alfa-haloacético y sus ésteres de alquilo inferior, en presencia de un aceptor de ácido.

10

15.

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

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

30.

Madrid, 3 MAYO 1976

GRUPPO LEPETIT, S.p.A.

GOMEZ ACEBO Y MOSES

p. Firmador L. García Fernández