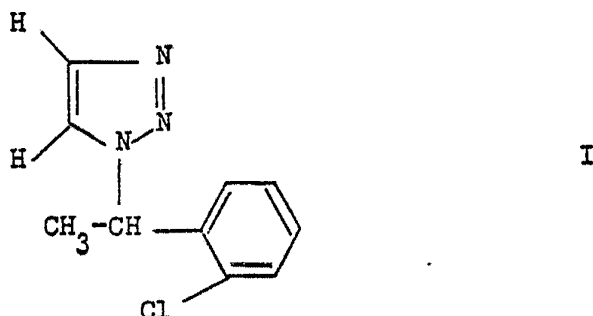
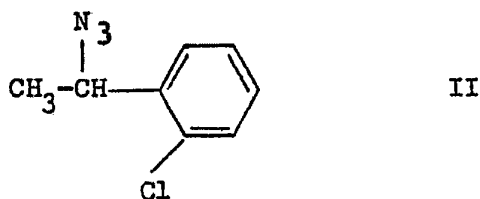


Esta invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un nuevo derivado de 1,2,3-triazol que posee actividad tranquilizante.

5 De acuerdo con la invención se proporciona un procedimiento para la obtención del derivado de triazol de fórmula:



10 caracterizado porque comprende hacer reaccionar ácido propiónico o ácido acetileno dicarboxílico con un compuesto de fórmula:



15 seguido por descarboxilación del producto. La reacción con la azida se efectua convenientemente en un diluyente o un disolvente, por ejemplo acetona o tolueno, y puede ser acelerada o completada por la aplicación de calor, por ejemplo por calentamiento hasta el punto de ebullición del diluyente o disolvente. La descarboxilación puede efectuarse por calentamiento a temperatura elevada, por ejemplo a temperatura de 150-250°C.

Se observará que el compuesto de la fórmula I contiene un átomo de carbono asimétrico, el que está enlazado con el anillo 2-cloro-fenilo y con el radical metilo. La forma racémica de este compuesto puede resolverse por lo tanto en dos formas opticamente activas. Debe entenderse por tanto que esta invención abarca la forma racémica del compuesto de fórmula I, y en adición cualquier forma enantiomorfa opticamente activa del compuesto que posee valiosas propiedades del compuesto de la invención como anteriormente se ha definido, siendo una materia de común conocimiento el resolver un racemato en sus isómeros opticamente activos y la determinación de las propiedades biológicas de los mismos.

La azida usada como material de partida puede prepararse por reacción de azida sódica con cloruro de 1-(2-clorofenil)etilo.

La evaluación llevada a cabo en animales de laboratorio indica que el presente nuevo compuesto que puede ser manufacturado por el procedimiento de la invención posee actividad tranquilizante cuando se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. La eficacia y nivel de dosificación necesarios varían, según es normal, en función de la especie a tratar, del desorden particular a tratar, del peso del animal y de la vía de administración. El agente tranquilizante en cuestión tiene también, a niveles de dosificación superiores, una acción sedante. El presente compuesto se administra en dosis de 0,1 a 600 mg aproximadamente por kg de peso corporal, 1 a 4 veces al día. Una dosis más preferida, a la vista de resultados óptimos y baja dosificación, es la de 0,2 a 300 mg aproximadamente por kg de peso corporal, 1 a 4 veces al día.

Las propiedades tranquilizantes del nuevo compuesto que puede ser manufacturado por el procedimiento de esta invención se pueden determinar por diversos procedimientos de ensayo diferentes. Entre los ensayos que pueden ser utilizados se encuentran, por ejemplo, el ensayo de la varilla rotativa (FMA), ensayo de antioxotremorina, ensayo de agresión inducida por shock y el ensayo de toxicidad de anfetamina en ratones agregados, los cuales se pueden realizar del siguiente modo:

Ensayo de la varilla rotativa (FMA)

Se genera una respuesta para cada droga del ensayo utilizando la incapacidad de animales adiestrados para andar por una varilla de madera rotativa (28 mm de diámetro, a 6 rpm) durante 1 minuto. Por cada grupo se utilizan 6 ratones hembra albinos de 18-22 g, alimentados, y la dosificación se efectúa por inyección intraperitoneal.

Los animales son ensayados a los 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos después de la inyección. Se determina el tiempo transcurrido desde la inyección para que aparezca el efecto máximo y se emplea la respuesta cuantitativa a dicha dosis para trazar la curva. Se estiman graficamente los valores ED_1 , ED_{50} y ED_{99} .

En el ensayo de la varilla rotativa, el valor FMA ED_1 representa una dosis que se traduce en la caída desde la varilla del 1 % de los animales. Los valores FMA ED_{50} y ED_{99} representan las dosis que se traducen en una caída desde la varilla rotativa del 50% y 99%, respectivamente, de los ratones ensayados.

Ensayo de antioxotremorina

Un grupo de seis ratones hembra alimentados, de

18-22 g, se inyecta intraperitonealmente con la droga experimental. A los 10 minutos antes de alcanzar el tiempo de efecto FMA máximo, se administra una inyección subcutánea de 350 μ g/kg de oxotremorina. Los temblores son evaluados subjetivamente por animal en una escala de 0-3 y la respuesta total para todo el grupo se compara con la de un grupo de control.

Ensayo de agresión inducida por Shock

Dos ratones macho albinos alimentados (20-25 g) se colocan sobre una rejilla que se electrifica durante 2 minutos. Se registra el número de segundos que tardan los ratones en adquirir una actividad agresiva y se compara con el tiempo de un grupo de control. Se utilizan cinco pares de ratones por dosis de una droga del ensayo.

Ensayo de toxicidad de anfetamina en ratones agregados

Grupos de 6 ratones macho albinos alimentados (20-25 g) se inyectan intraperitonealmente con las drogas del ensayo y transcurridos 60 minutos se administran con sulfato de anfetamina, 50 mg/kg, intraperitonealmente y se colocan en subgrupos de 3 en cubículos de plesiglas. Se anota el número de animales vivos después de 4 horas. Cada dosis de la droga de ensayo se ensaya una vez en tres días diferentes y se acumulan los resultados. Se ensaya del mismo modo un grupo de control que solamente recibe el vehículo de la droga.

En todos los ensayos anteriores, las drogas solubles se disuelven en agua destilada y las insolubles se suspenden en carboximetilcelulosa acuosa al 0,5 % o agar al 0,25 %. El volumen inyectado se mantiene constante en 5 ml/kg.

El derivado de triazol que puede ser manifestado

por el procedimiento de la invención puede utilizarse así en forma de una composición farmacéutica y particularmente en una forma adecuada para administración oral, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Puesto que el nuevo compuesto que puede ser
manufacturado por el procedimiento de la invención es eficaz
tras la administración oral, el mismo se puede combinar en
cualquier forma de dosificación oral apropiada, tal como ta-
10 bletas, cápsulas, jarabes, elixires, suspensiones u otras for-
mas sólidas o líquidas que pueden prepararse por procedimien-
tos bien conocidos en la técnica. Así, el presente compuesto
se puede mezclar con un diluyente adecuado, tal como lactosa
o caolín, y encapsularse; o se puede combinar con agentes
aglomerantes adecuados y agentes expansionantes y comprimirse
15 para formar tabletas. En adición, se puede preparar una compo-
sición farmacéutica líquida disolviendo, dispersando o suspen-
diendo el compuesto de esta invención con un líquido sazonado
adecuado. El nuevo compuesto de esta invención se considera
también activo tras la administración parenteral o rectal.

20 EJEMPLO 1

 En 600 ml de acetona, se agita y calienta a la
temperatura de reflujo 39 ml (0,63 moles) de ácido propiólico.
Se añaden gota a gota, en 20 minutos, 114,3 g (0,63 moles) de
1-(2-clorofenil)etilazida. La mezcla de reacción se agita y
25 calienta bajo reflujo durante 24 horas y se evapora entonces
hasta sequedad bajo el vacío del aspirador a 40°C. El residuo
se enfría y tritura con 200 ml de una mezcla 1:4 v/v de éter
y hexano para obtener un sólido blanco. La recristalización
en acetato de etilo proporciona 1-(2-clorofenil)etil-4-carboxi-
30 1H-1,2,3-triazol, p.f. 150°C (con descomposición).

Se colocan 20 g (0,08 moles) de 1-(2-clorofenil)etil-4-carboxi-1H-1,2,3-triazol en un matr az de fondo redondo de 250 ml y se calienta con un baño de aceite (160-180 C hasta que cesa el desprendimiento de gas dióxido de carbono. El residuo se enfría y disuelve en 200 ml de ácido clorhídrico al 20 % p/v y se lava dos veces con 200 ml de cloruro de metileno. La capa acuosa se neutraliza con carbonato sódico granulado y se extracta tres veces con éter dietílico. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora para dar un líquido de color ambar. El producto, 1-(2-clorofenil)etil-1H-1,2,3-triazol, destila a 142-144 C/0,6 mm, como un líquido de color amarillo pálido.

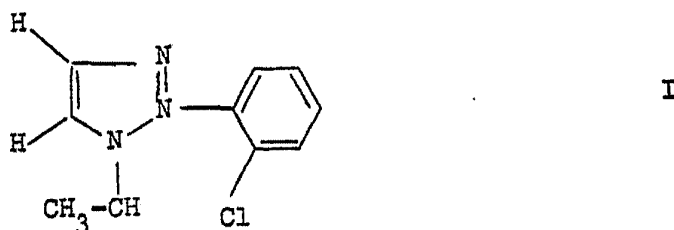
La 1-(2-clorofenil)etilazida usada como material de partida se puede preparar como sigue:

A una solución agitada de 81,5 g (1,3 moles) de azida sódica en 600 ml de etanol/agua (1:1 v/v), se añaden de una porción 113,5 g (0,65 moles) de cloruro de 1-(2-clorofenil)-etilo. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 24 horas. Bajo el vacío del aspirador se separa en primer lugar la mitad aproximadamente del etanol y a continuación la mezcla se extracta dos veces con 300 ml de éter dietílico. La capa et rea se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se filtra y el éter dietílico se separa bajo el vacío del aspirador. La 1-(2-clorofenil)etilazida obtenida como residuo se utiliza inmediatamente.

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 la obtención de un derivado de 1,2,3-triazol de fórmula:



5 caracterizado porque comprende hacer reaccionar un ácido propiónico o acetileno dicarboxílico con un compuesto de fórmula:



seguido por descarboxilación del producto de la reacción.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción con la azida se efectúa en un diluyente o disolvente tal como acetona o tolueno y es acelerada o completada por la aplicación de calor.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la descarboxilación se efectúa por calentamiento a 150-250°C.

4.- Procedimiento para la obtención de un derivado de 1,2,3-triazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

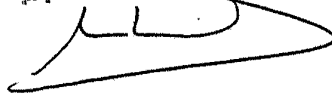
Esta Memoria consta de 8 hojas escritas a
máquina por una sola cara.

15 SET. 1977

Madrid,

ICI UNITED STATES INC.

J. M. GONZALEZ ALONSO Y PARRON
p. p. Firmado: J. GONZALEZ ALONSO



19