



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 57107

C Patentti myönnetty 10 06 1980

(45) Patent meddelat

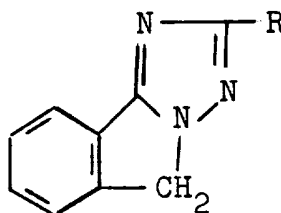
(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 487/04

(21) Patentihakemus — Patentansöknings	781681
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	26.05.78
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	24.05.74
(41) Tulut julkaisuksi — Blivt offentlig	26.05.78
(44) Nähtävääksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.02.80
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	25.05.73

Englanti-England(GB) 25163/73

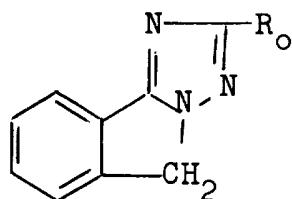
- (71) Gruppo Lepetit S.p.A., via Durando, 38, 20158 Milano, Italia-Italien(IT)
- (72) Amadeo Omodei Sale', Voghera-Pavia, Pietro Consonni, Milano,
Leonard J. Lerner, Milano, Italia-Italien(IT)
- (74) S.A. Munsterhielm
- (54) Menetelmä uusien, hedelmöittymistä estävän vaikutuksen omaavien s-triazolo[5,1-a]isoindolien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya s-triazolo[5,1-a]isoindoler med befruktningsförhindrande verkan
- (62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 1590/74 (kuulutusjulkaisu 57105) -
Avdelad från ansökan 1590/74 (utläggningsskrift 57105)

Tämä keksintö koskee menetelmää s-triazolo[5,1-a]isoindoli-johdannaisien valmistamiseksi, joilla on hedelmöittymistä estävä vaikutus ja joiden kaava on



jossa R on metoksilla, etoksilla, propoksilla, karbometoksilla tai karbetoksimetoksilla substituoitu fenyyli.

Keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa R on metoksilla, etoksilla tai propoksilla substituoitu fenyyli, voidaan valmistaa saattamalla johdannainen, jonka kaava II on



II

jossa R_o on hydroksifenyylä, reagoimaan sopivien aineiden, kuten (C_{1-3}) -alkyylihalogenidien kanssa. Saattamalla kaavan II mukainen yhdiste reagoimaan α -halogeenietikkahapon tai sen etyyliesterin kanssa happoakseptorien läsnäollessa, valmistetaan yhdisteet, joissa R on karboksime-toksilla tai karbetoksime-toksilla substituoitu fenyyli.

Erään edullisen suoritusmuodon mukaan saatetaan molaarinen määrä kaavan II mukaista yhdistettä ensin kosketuksiin mooliekvivalentin kanssa alkali- (C_{1-3}) -alkoksidia ja sen jälkeen 1-3 molaarisen määrän kanssa (C_{1-3}) -alkyylihalogenidia, kloorietikkahappoa tai etyyliklooriasetaattia. Reaktio tapahtuu orgaanisen liuottimen läsnäollessa, joka edullisesti on (C_{1-4}) -alkanoli. Saatua reaktioseosta hämmennetään sitten noin tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja keitetään sitten palautusjäähdyttämällä vielä noin tunnin verran. Halutut kaavan I mukaiset lopputuotteet eristetään sitten asiantuntijoille hyvin tunnettujen menetelmien mukaan.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on huomattava hedelmöittymistä estävä aktiviteetti. Erityisesti niillä yhdisteillä, joissa mainittu substituutio on fenyyliaradiikaalin meta-asemassa, on erittäin mielenkiintoinen post-koitaalinen-post-implantaatio-hedelmöittymistä estävä aktiviteetti annettuina subkutaanisesti laboratorioeläimille, esim. rotille, hamstereille, koirille ja apinoille. Uusien yhdisteiden keskenmenon aiheuttavaan aktiviteettiin ei myöskään liity muita sellaisia biologisia vaikutuksia, joita yleensä esiintyy yhdessä hormonaalisten aineiden kanssa.

Hedelmöittymistä voidaan yleensä säätää monella eri tavalla annostamalla hormonaalisia aineita. Näihin kuuluvat ovulaatioinhibiitio, munasolunkuljetus, hedelmöitys, hedelmöityneen munasolun kiinnitys, sikiön resorptio tai abortti. Ainoastaan ovulaatioinhibiitiosta on kehittynyt onnistunut menetelmä, joka on kliinisesti käyttökelpoinen.

Keksinnön mukaiset yhdisteet tekevät mahdolliseksi aivan uuden ratkaisun tälle ongelmalle, jonka mukaan ei-hormonaalista yhdistettä voidaan antaa parenteraalisesti tai oraalisesti kerran tai useita ker-

toja kuukaudessa tai tarvittaessa poisjääneen kuukautisen vuoksi tai pidemmälle kehittyneen raskauden keskeyttämiseksi.

Mainittujen yhdisteiden post-koitaalinen-post-implantaatio-aktiviteetti rotassa tutkitaan seuraavien menetelmien mukaisesti:

Tässä kokeessa käytetään Sprague Dawley-naarasrottia, jotka painavat 200-230 g. Eläinten annetaan paritella ja siemennesteen läsnäoloa emättimessä pidetään todistuksena pariutumuksesta. Päivää jolloin siemennestettä havaitaan pidetään raskauden ensimmäisenä päivänä. Seesamiöljyyn liuotettuja tai suspensoituja koe yhdisteitä annetaan subkutaanisesti ja/tai oraalisesti 25 mg/kg:n annoksina päivittäin 5 päivän aikana alkaen raskauden kuudentena päivänä (päivät 6-10). Eläimet obdusoidaan raskauden 16. päivänä ja kohdut tutkitaan raskauden (kiinnityskohtien, sikiöresorptioiden tai elävien sikiöitten); verenvuotojen ja kohdussa istukassa tai sikiössä esiintyvien epämuodostumien toteuttamiseksi. Yhdistettä pidetään aktiivisena jos eläviä sikiöitä puuttuu vähintään 60 %:ssa käsitellyistä eläimistä. Kaikki aktiiviset yhdisteet tutkitaan sitten annos-aktiviteetti-suhteisiin ja myrkyllisyyteen tai muihin biologisiin aktiviteetteihin nähden. Yhdistettä, jolla on 100 %:nen tehokkuus ja minimaalisia sivuvaikutuksia tai myrkyllisyys, tutkitaan perusteellisesti.

Esimerkkinä esitetään seuraavassa taulukossa eräiden tyyppillisten kokeiltujen yhdisteiden ED₅₀-arvot. ED₅₀-arvot ilmaisevat ne annosmäärät, jotka ovat 100 %:sesti tehokkaita 50 %:ssa käsitellyistä eläimistä.

TAULUKKO I

<u>Yhdiste</u>	ED ₅₀ <u>mg/kg s.c.</u>
<u>-5H-s-triatsolo[5,1-a]isoindoli</u>	
2-(m-metoksifenyyli)-	1
2-(m-etoksifenyyli)-	1
2-(m-propoksifenyyli)-	1
2-(p-metoksifenyyli)-	6

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on erittäin alhainen myrkyllisyys koska niiden LD₅₀-arvot hiiressä ovat yleensä yli 400 mg/kg i.p., ja niiden biologisesti aktiiviset annokset ovat hyvin siedettäviissä.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa eri tavalla, esimerkiksi oraalisesti, subkutaanisesti, suoneen tai lihakseen.

Oraalista annostamista varten aineista muodostetaan tabletteja, dispergoitavia jauheita, kapseleita, granulaatteja, siirappeja, eliksiirejä ja liuoksia.

Oraaliseen käyttöön tarkoitettut koostumukset voivat sisältää yhtä tai useampia tavallisia apuaineita, kuten esimerkiksi makeuttamisaineita, aromiaineita, väriaineita, päällyste- ja säilöntäaineita, elegantin ja maukkaan valmisteen aikaansaamiseksi. Tabletit voivat sisältää aktiivista aineosaa sekoitettuna tavanomaisen, farmaseuttisesti hyväksyttävän täyteaineen kanssa, esim. inerttien laimennusaineiden, kuten kalsiumkarbonaatin, natriumkarbonaatin, laktoosin ja talkin, granulointi- ja hajottamisaineiden, kuten esimerkiksi tärkkelyksen, algiinihapon ja natriumkarboksimeetyyliselluloosan, sideaineiden, esim. tärkkelyksen, liivatteen, arabikumin ja polyvinyylipyrrolidinin ja voiteluaineiden, esim. magnesiumstearaatin, steariinihapon ja talkin kanssa. Tabletit voivat olla päällystämättömiä tai päällystettyjä tunnettulla tavalla niiden hajoamisen ja absorboitumisen hidastamiseksi ruuan-sulatustiehyeisiin pitkävaikutteisten koostumusten valmistamiseksi. Siirapit, eliksiirit ja liuokset valmistetaan tunnettua tekniikkaa vastaavasti. Ne voivat yhdessä aktiivisen aineosan kanssa sisältää suspensioivia aineita, kuten esimerkiksi metyyli-selluloosaa, hydroksietyyli-selluloosaa, traganttia ja natriumalginaattia, kostutusaineita, esim. lesitiiniä, polyoksietyleenistearaatteja ja polyoksietyleeni-sorbitaanimonoo-oleaattia, ja tavanomaisia säilöntäaineita, makeuttamis- ja puskuriaineita.

Kapseli tai tabletti voi sisältää aktiivianetta sellaisenaan tai sekoitettuna inertin kiinteän laimennusaineen, kuten esimerkiksi kalsiumkarbonaatin, kalsiumfosfaatin ja kaoliinin kanssa.

Paitsi oraalisesti voidaan keksinnönmukaisia yhdisteitä sopivasti annostaa muulla tavalla, kuten esimerkiksi suoneen tai lihakseen. Aktiivi aineosa saatetaan tällöin ruiskutettavaan annosmuotoon. Tällaiset koostumukset valmistetaan tunnettua tekniikkaa käyttäen ja ne voivat sisältää sopivia dispergointi- tai kostutusaineita ja suspensointi- tai puskuriaineita, jotka ovat identtisiä tai vastaavat edellä mainittuja. Kantaja-aineena voidaan sopivasti käyttää seesamiöljyä, bentsyylialkoholia, bentsyylibentsoaattia, maapähkinäöljyä ja niiden seoksia yhdisteiden ollessa huonoliukoisia vesipitoisiin väliaineisiin.

Keksinnönmukaisia yhdisteitä voidaan myös antaa niiden myrkyttömien farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen muodossa.

Tällaisilla suoloilla on sama aktiviteettiaste kuin vapailla emäksillä, joista ne valmistetaan helposti antamalla emäksen reagoida

sopivan hapon kanssa, ja ne kuuluvat näin ollen keksinnön puitteisiin. Tyypillisiä tällaisia suoloja ovat mineraalihapposuolat, kuten esimerkiksi hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti, fosfaatti ja vastaavat ja orgaaniset happosuolat, kuten sukkinatti, bentsoaatti, asetaatti, p-tolueenisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, maleaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, sykloheksyyliisulfonaatti ja vastaavat.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksinnönmukaista menetelmää ja kuvaavat yksityiskohtaisesti eräitä yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Esimerkki 1

2-(3-etoksifenyyli)-5H-s-triatsolo [5,1-a] isoindoli
2-(3-hydroksifenyyli)-5H-s-triatsolo [5,1-a] isoindolia (1,25 g, 0,05 moolia) lisätään 20 ml:aan etanolia, jossa on yksi ekvivalentti natriumetoksidia. Tähän seokseen lisätään 0,49 ml (0,06 moolia) etyylijodidia 5 ml:ssa etanolia. Hämmennetään yhden tunnin ajan huoneen lämpötilassa minkä jälkeen lisätään vielä 0,49 ml etyylijodidia ja seosta keitetään palautusjäähdyttämällä yhden tunnin ajan. Liuotin tislataan pois ja jäännös pestään vedellä ja uutetaan sitten dikloorimetäänilla. Haihduttamalla liuotin ja kiteyttämällä jäännös etanolista saadaan 4 g (73 %) otsikossa mainittua tuotetta, sul.p. 166-167°C.

Esimerkit 2 -5

Alkyloimalla 2-(3-hydroksifenyyli)-5H-s-triatsolo [5,1-a] isoindolia reagenssilla A esimerkissä 1 selitetyn menetelmän mukaan saadaan yhdisteet B.

Esi- merk- ki No	A	B	saanto %	sul.p. °C
		-5H-s-triatsolo- [5,1-a] isoindoli		
2	metyylijodidi	2-(m-metoksife- nyyli)-	71	132-133
3	propyylibromidi	2-(m-propoksife- nyyli)-	46	151-152
4	kloorietikkahappo	2-(m-karboksime- toksifenyyli)-	82	311-313
5	etyyliklooriasetaatti	2-(m-karbetoksime- toksifenyyli)-	61	125-126

Välituotteiden valmistus

2-(m-bentsyylioksifenyyli)-5H-s-triatsolo [5,1-a] isoindoli
Seosta, jossa on N-aminoftalimidiniä (0,06 moolia), m-bentsyylioksibentsimidihappoetyyliesteriä (0,078 moolia) ja m-bentsyylioksi-

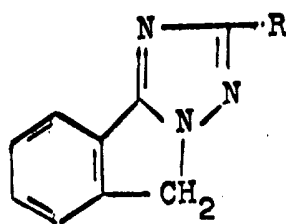
bentsimidihappoetyyliesterin hydrokloridia (0,012 moolia) kuumennetaan tyhjössä (200 mmHg) viisi tuntia noin 90°C:ssä ja kaksi tuntia noin 125°C:ssä. Sen jälkeen lisätään m-bentsyylioksibentsimidihappoetyyliesteriä (0,012 moolia) ja seosta kuumennetaan edelleen 16 tuntia noin 125-126°C:ssä tyhjössä. Kaikki haihtuvat aineet poistetaan tislamalla 125°C:ssä ja 5 mmHg:ssä. Raaka reaktiotuote sykloidaan kuumentamalla 5 tuntia 95 ml:ssä etanolia, jossa on 80 %:sta natriumhydridiä (0,024 moolia). Sen jälkeen reaktioseos haihdutetaan kuiviin tyhjössä ja liuotetaan sitten dikloorimetaaniin. Orgaaninen liuos haihdutetaan vedellä pesemisen jälkeen ja raaka jäljelle jäävä yhdiste kiteytetään 70 %:sesta etanolista jolloin saadaan (73 %) otsikossa mainittua yhdistettä, sul.p. 160-161°C.

2-(3-hydroksifenyyl)-5H-s-triatsolo[5,1-a]isoindoli

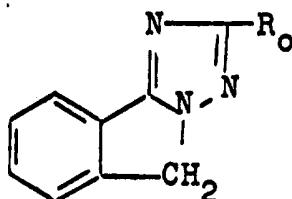
2-(3-bentsyylioksifenyyl)-5H-s-triatsolo[5,1-a]isoindolia (17 g) suspensoidaan 500 ml:aan etanolia ja hydrataan atmosfääripaineessa ja huoneen lämpötilassa käyttämällä mukana 3 g 10 %:sta Pd:tä hiilellä. Lisätään 500 ml metyleenikloridia, minkä jälkeen katalysaattori suodatetaan pois ja liuos haihdutetaan kuiviin. Tuote puhdistetaan kiteyttämällä dioksaanista. Saanto 10,68 g (85,7 %), sul.p. 251-252°C.

Patenttivaatimus:

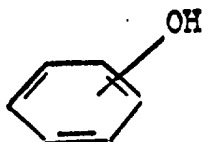
Menetelmä uusien, hedelmöittymistä estävän vaikutuksen omaavien s-triatsolo[5,1-a]isoindolien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava I on



jossa R on metoksilla, etoksilla, propoksilla, karboksimetoksilla tai karbetoksimetoksilla substituoitu fenyyli, t u n n e t t u siitä, että saatetaan yksi molaarinen määrä yhdistettä, jonka kaava on



jossa R_o on ryhmä

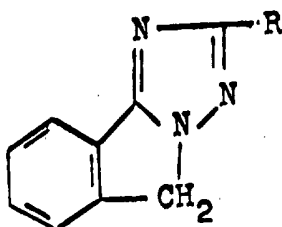


reagoimaan yhden mooliekvivalentin

kanssa alkali-(C_{1-3})-alkoksidia ja sen jälkeen 1-3 molaarisen määrän kanssa (C_{1-3})-alkyylihalogenidia, kloorietikkahappoa tai etyylikloori-asetaattia, (C_{1-4})-alkanolin läsnäollessa, noin kahden tunnin ajan, huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen palautuslämpötilan välisessä lämpötilassa.

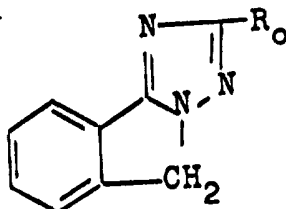
Patentkrav:

Förfarande för framställning av nya s-triazolo [5,1-a] isoindoler med befruktningsförhindrande verkan och med den allmänna formeln I



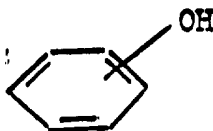
I

i vilken R är fenyl substituerad med metoxi, etoxi, propoxi, karboxi-metoxi eller karbetoximetoxi, k ä n n e t e c k n a d d ä r a v , a t t man omsätter en molar mängd av en förening med formeln



II

i vilken R_o är gruppen



, med en molekvivalent av en alkali-(C_{1-3})-alkoxid och därefter med 1-3 molar mängder av en (C_{1-3})-alkylhalogenid, klorättiksyra eller etylkloracetat, i närvaro av en (C_{1-4})-alkanol, för ca 2 timmar, vid en temperatur mellan rumstemperaturen och reaktionsblandningens återflödestemperatur.

Viitejulkaisu-Anförda publikationer

Patentijulkaisu:-Patentskrifter: Ranska-Frankrike(FR) 2 003 591 (A 61 k 27/00).