

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 151807 B

PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(21) Patentansøgning nr.: 2832/74

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 471/04

(22) Indleveringsdag: 24 maj 1974

(41) Alm. tilgængelig: 26 nov 1974

(44) Fremlagt: 04 jan 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 25 maj 1973 GB 25163/73 22 aug 1973 GB 39789/73

(71) Ansøger: *GRUPPO LEPETIT S.P.A.; Via Durando 38; 20158 Milano, IT

(72) Opfinder: Amedeo *Omodei-Sale; IT, Pietro *Consonni; IT, Leonard J. *Lerner; IT

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Triazolisokinolinderivater med antifertilitetsvirkning

(56) Fremdragne publikationer

DK 151807 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte triazolisokinolinderivater med antifertilitetsvirkning og med den i krav 1 viste almene formel I, hvor A, R, R¹ og R² har de sammesteds angivne betydninger, eller udgøres af farmakologisk acceptable salte deraf.

Betegnelsen C₁-C₅ alkyl angiver en forgrenet eller ligekædet alifatisk gruppe, der indeholder fra 1 til 5 kulstofatomer, såsom metyl, ætyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl og neopentyl.

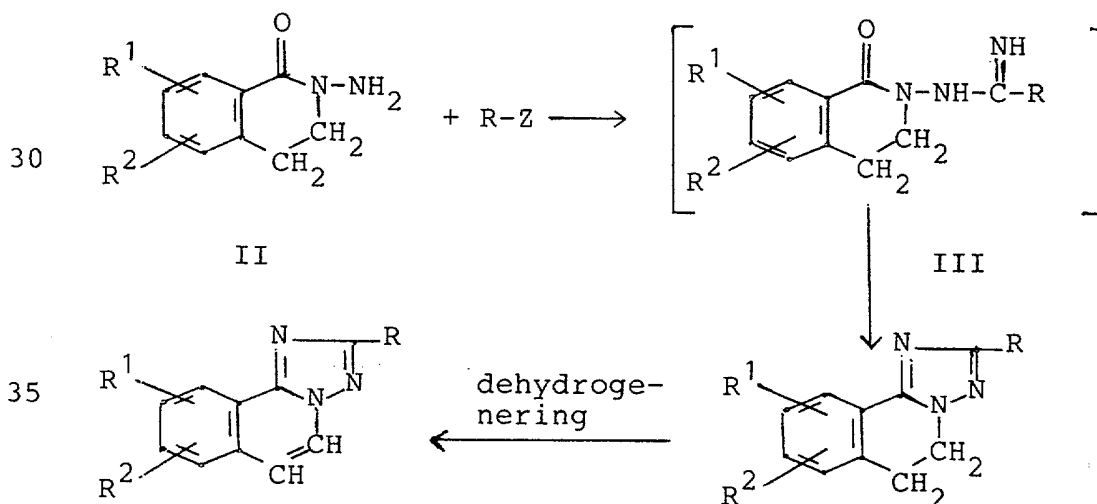
Betegnelsen C₁-C₅ alkoxy angiver ligekædede eller forgrenede alkoxygrupper med 1-5 kulstofatomer såsom metoxy, ætoxy, propoxy, isopropoxy, isobutoxy, tert-butoxy, pentyloxy, isoamyloxy, 2-metylbutoxy og neopentyloxy.

Betegnelsen C₃-C₅ alkenyloxy angiver forgrenede eller ligekædede alkenyloxygrupper med 3-5 kulstofatomer såsom allyloxy, 2-butenyloxy, 1-metyl-2-propenyloxy, 1,1-dimetyl-2-propenyloxy, 3-metyl-2-butenyloxy, 2-pentenyloxy, 3-pentenyloxy og 4-pentenyloxy.

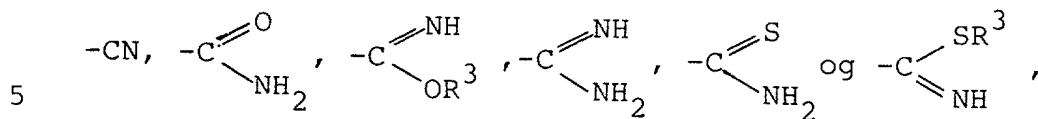
Betegnelsen C₁-C₅ alkynyloxy betegner en forgrenet eller ligekædet alkynyloxygruppe med 3-5 kulstofatomer, såsom propargyloxy, 2-butynyloxy, 1-metyl-2-propynyloxy, 1,1-dimetyl-2-propynyloxy, 3-metyl-2-butynyloxy, 2-pentyloxy, 3-pentyloxy og 4-pentyloxy.

Betegnelsen halogen angiver klor, brom og fluor.

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse kan fremstilles efter følgende reaktionsskema:



I det ovenfor viste skema har R og R¹ de tidligere anførte betydninger og Z betegner en af grupperne:



hvor R³ er en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer.

Naturligvis kan begge reaktanter anvendes som de frie forbindelser eller som deres tilsvarende sure eller basiske salte.

10 Fx kan forbindelse II anvendes i form af hydrokloridet, medens forbindelsen R-Z, når denne repræsenterer tiocyansyre, dvs. HSCN, kan anvendes i form af salte deraf med et alkalimetal eller når R-Z er en imidoæter kan den anvendes i form af hydrokloridet.

15 I den aktuelle praksis udføres reaktionen i to trin, men isolering af mellemprodukt III er ikke strengt nødvendigt.

20 Det første kondensationsstrin gennemføres ved at man behandler 2-amino-3,4-dihydroisokinolinonen II med en forbindelse med formelen R-Z i 3-30 timer ved en temperatur, der ligger mellem 60 og 160°C. Selv om forholdet mellem de anvendte mængder af reaktanterne ikke er strengt kritisk, anvendes der i de fleste tilfælde overskud af den sidstnævnte reaktant for at opnå højere udbytter.

25 Desuden kan en lille mængde surt stof hjælpe kondensationsreaktionen. Almindeligvis består den sure katalysator af et hydrogenhalogenid, som indføres i reaktionsblandingen. Når det er muligt anvendes denne hydrohalogenidkatalysator som et hydrohalogenidsalt af reaktanten RZ.

30 Ved en praktisk udførelse kan man således fx udføre det første reaktionsstrin ved at opvarme en mol 2-amino-3,4-dihydroisokinolinon II med omkring 1,5 mol af ætylesteren af benzimidinsyre og 0,1 mol af denne esters hydroklorid. Den ved kondensationen resulterende forbindelse er 2-benzimidoylamino-3,4-dihydro-1(2H)-isokinolinon med formel III.

35 For at fuldende reaktionen ifølge skema 1 opløses den vundne blanding, der indeholder mellemprodukt III, i

et opløsningsmiddel såsom en lavere alkanol, og efter til-
sætning af en basisk katalysator, som for eksempel kan være
en ca. 0,5 mol af en stærk base, såsom natriumhydrid eller
alkalimetal-lavere alkoxyder, tilbagesvales blandingen i
5 3-8 timer.

Slutproduktet I kan derpå udvindes på sædvanlig måde,
hvilket omfatter inddampning af reaktionsopløsningen, op-
løsning af det rå faste stof i et ikke-vandblandbart orga-
nisk opløsningsmiddel, vask med vand, inddampning af den
10 organiske fase og rensning af produktet ved krystallisation
eller søjlekromatografi.

Hvis man ønsker at isolere mellemprodukt III vaskes
den ved det første reaktionstrin vundne blanding med van-
digt natriumbikarbonat og vand, hvorefter det rå produkt
15 renses ved krystallisation fra et passende opløsningsmid-
del.

De reaktanter med formel II, som kan anvendes ifølge
skema 1 fremstilles ifølge den metode, der er beskrevet
i det belgiske patentskrift nr. 780.885. Som udgangsfor-
20 bindelserne R-Z anvendes fortrinsvis imidater, cyanamid-,
cyansyre- og tiocyansyre-derivater. Dehydrogenering af de
ved den ovenfor beskrevne metode vundne forbindelser giv-
ver de forbindelser, hvori A er gruppen $-CH=CH-$ som angiv-
vet i skema 1.

25 Blandt de adskillige nyttige dehydrogeneringsmidler,
der kan anvendes, er svovl, N-bromacetamid, brom, blytetra-
acetat, merkuriacetat, kloranil, diklordicyankinon og man-
gandioxyd. Det sidstnævnte kan fremstilles i våd tilstand
som beskrevet af E. Pratt og J. Van de Castle i J. Org.
30 Chem., 26, 2973, 1961 og anvendes under de betingelser,
der er angivet af J. Goldman et al., i J. Org. Chem., 34,
1979, 1969.

I almindelighed gennemføres reaktionen i nærværelse
af et opløsningsmiddel som fortrinsvis vælges blandt in-
35 aktive organiske væsker, som fx benzen, dioxan, tetrahydro-
furan, kulstoffetetraklorid og lignende opløsningsmidler.
Dehydrogeneringsmidlet kan tilsættes i den samme

mængde som triazolisokinolinforbindelsen eller i et væsentligt større molært overskud, hvis der anvendes mangandioxyd, men dette giver ikke anledning til nogen ulempe eftersom det let fjernes fra reaktionsblandingen ved simpel filtrering.

Efter at reaktionen er tilendebragt filtreres katalysatoren til sidst fra, den resulterende opløsning inddampes til tørhed og der vindes en remanens som derefter kan renses på kendt måde, som fx ved søjlekromatografi, ved destillation under nedsat tryk, hvis remanensen er et olieagtigt destillerbart stof, eller ved omkrystallisation fra et passende opløsningsmiddel, hvis remanensen er et fast stof.

Forbindelser hvori R er hydroxyfenyl kan fremstilles ved hydrogenolyse af de tilsvarende benzyloxyfenylderivater. Ligeledes kan de forbindelser, hvori R er fenyl substitueret med alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy eller cyklopentyloxy også fremstilles ved omsætning af hydroxyfenylderivater med egnede midler, såsom alkyl-, alkenyl-, alkynyl- eller cyklopentyl-halogenider og deres tilsvarende tosylater og mesylater. Desuden kan man ved at omsætte forbindelser med formel I, hvori R er hydroxyfenyl, med en α -halogeneddikesyre eller med en C_1 - C_5 alkylester af denne i nærværelse af syrebindende midler fremstille de tilsvarende forbindelser, hvori R er karboxymetoxyfenyl eller karboalkoxymetoxyfenyl.

Forbindelserne hvori R er aminofenyl, alkylaminofenyl og dialkylaminofenyl som defineret kan igen vindes ud fra de tilsvarende nitroderivater ved katalytisk hydrogenering efterfulgt af i og for sig kendt alkylering.

Forbindelserne med formlen I udviser en bemærkelsesværdig antifertilitetsvirkning. Navnlig de forbindelser med de nævnte substitutioner i fenylgruppens meta-stilling udviser en yderst interessant postcoital-postimplantations-antifertilitetsvirkning, når de indgives subkutant hos forsøgsdyr, fx rotter, hamstere, hunde og aber. Desuden er den abortfremkaldende virkning af de hidtil ukendte for-

bindelser ikke forbundet med de andre biologiske virkninger der sædvanligvis er knyttet til hormonale forbindelser.

Fertilitetsregulering kan sædvanligvis opnås på flere forskellige måder ved indgift af hormonale forbindelser.

- 5 Disse kan have indflydelse på ovulationsinhibering, ægtransport, fertilisation, implantation af zygoten, resorption af fosteret eller abort. Kun ved ovulationsinhibering er der udviklet en vellykket metode, som er kemisk nyttig.

- 10 De af de omhandlede forbindelser, der hører til den ovenfor identificerede gruppe, tillader en fuldstændig ny tilnærmelse til dette problem, hvor en ikke-hormonal forbindelse kan indgives parenteralt eller oralt en eller flere gange om måneden eller efter behov ved en udebleven menstruationsperiode eller til at fremkalde afslutning af et
15 mere fremadskredet svangerskab.

Disse forbindelsers postcoitale-postimplantationsvirkning er undersøgt ved hjælp af følgende metoder:

Rotter

- 20 Sprague Dawley hunrotter med en vægt på 200-230 g anvendes til denne sorteringsprøve. Dyrene parres og tilstedeværelse af sperma i vagina tages som tegn på befrugtning. Den dag, hvor der iagttages sperma, betragtes som graviditetens første dag. De til afprøvning værende forbindelser opløst eller suspenderet i sesamolie indgives subku-
25 tant og/eller oralt i doser på 25 mg/kg per dag i 5 dage begyndende på graviditetens sjette dag (dag 6-10). På graviditetens sekstende dag obduceres dyrene og uterus undersøges for tegn på graviditet (implantationsområder, fosterresorptioner eller levende fostre); blødninger, og
30 tegn på abnormaliteter hos uterus, moderkage eller fostre. En forbindelse betragtes som aktiv, hvis der er et fravær af levende fostre hos mindst 60% af de behandlede dyr. Alle de aktive forbindelser studeres derpå for forhold mellem
35 dosis og aktivitet og toksicitet eller andre biologiske egenskaber. Forbindelser, der viser 100%'s effektivitet med mindst mulige bivirkninger eller toksicitet studeres

til bunds.

Som eksempel angives der i den følgende tabel ED₅₀-værdier af nogle repræsentative afprøvede forbindelser.

ED₅₀-værdier betegner de dosisniveauer, der udviser 100%'s effektivitet hos 50% af de behandlede dyr.

TABEL 1

	Forbindelse -s-triazol[5,1-a]isokinolin	ED ₅₀ mg/kg subkutant
10	2-(m-Metoxifyenyl)-5,6-dihydro-	8
	2-(m-Ætoxyfenyl)-5,6-dihydro-	5
	2-(m-Propoxyfenyl)-5,6-dihydro-	5
	2-(m-Pentyloxyfenyl)-5,6-dihydro-	6
15	2-(m-Isopropoxyfenyl)-5,6-dihydro-	6
	2-(m-Allyloxyfenyl)-5,6-dihydro-	4
	2-(m-Propargyloxyfenyl)-5,6-dihydro-	4
	2-(m-Cyklopentyloxyfenyl)-5,6-dihydro	8
	2-(m-Fluorfenyl)-5,6-dihydro-	8
20	2-(3,4-Metylendioxyfenyl)-5,6-dihydro-	16
	2-(m-Benzylloxyfenyl)-5,6-dihydro-	16
	2-(m-Metoxifyenyl)-	3

25 Hamstere

Syriske hun-guldhamstere med en vægt på 100-130 g parres under betingelser, der svarer til dem, der er beskrevet ovenfor for rotteforsøgene. Der anvendes også de samme kriterier og betingelser med den undtagelse, at dyrene behandles fra dag 4 til dag 8 i graviditeten og obducere på den 14. dag.

Følgende tabel 2 viser ED₅₀-værdierne, der blev fundet for nogle repræsentative forbindelser.

TABEL 2

Forbindelse		ED ₅₀
<u>-s-triazol[5,1-a]isokinolin</u>		<u>mg/kg subkutant</u>
	2-(m-Metoxifyenyl)-5,6-dihydro-	0,10
5	2-(m-Ætoxyfenyl)-5,6-dihydro-	0,08
	2-(m-Propoxyfenyl)-5,6-dihydro-	0,11
	2-(m-Metoxifyenyl)-	0,08
	2-(m-Ætoxyfenyl)-	0,125
	2-(m-Allyloxyfenyl)-	0,2
10	2-(p-Dimetylaminofenyl)-	0,4
	2-(p-Fluorfenyl)-	0,025
	2-(p-Klorfenyl)-	0,023

Hunde

- 15 Beagle-hundhunde med en vægt på omkring 10 kg parres og på den 20. svangerskabsdag gives dyrene en enkelt subkutan dosis af de forbindelser, der var aktive både hos rotter og hos hamstere. På den 35. graviditetsdag åbnes dyrene kirurgisk og uterus undersøges for tilstedeværelse af fostre, moderkagevæv og så videre.
- 20

Den følgende tabel 3 viser de mindste doser af repræsentative forbindelser, der udviser 100%'s effektivitet.

TABEL 3

Forbindelse		mindste effektive dosis
<u>-s-triazol[5,1-a]isokinolin</u>		<u>mg/kg subkutant</u>
	2-(m-Metoxifyenyl)-5,6-dihydro-	12,5
	2-(m-Ætoxyfenyl)-5,6-dihydro-	6,25
	2-(m-Propoxyfenyl)-5,6-dihydro-	6,25
30	2-(m-Metoxifyenyl)	18

- Forbindelserne med formel I har meget lav toksicitet eftersom deres LD₅₀-værdier hos mus som regel er over 400 mg/kg i.p., og de tolereres udmærket i de biologisk aktive doser.
- 35

De omhandlede forbindelser kan også indgives i form af deres ikke-toksiske farmaceutisk acceptable syreadditionssalte. Sådanne salte har samme aktivitetsgrad som de

frie baser, fra hvilke de let kan fremstilles ved omsætning af basen med en passende syre. Repræsentativt for sådanne salte er mineralsyresalte som fx hydrokloridet, hydrobromidet, sulfatet og fosfatet og organiske syresalte, som fx succinatet, benzoatet, acetatet, p-toluensulfonatet, benzensulfonatet, maleatet, tartratet, metansulfonatet og cyklohexylsulfonatet.

Den foreliggende opfindelse belyses nærmere i det følgende ved hjælp af nogle eksempler.

Eksempel 1

2-(m-Metoxyfenyl)-5,6-dihydro-s-triazol[5,1-a]isokinolin

En blanding af 16,2 g (0,10 mol) 2-amino-3,4-dihydro-1(2H)-isokinolinon, 27 g (0,15 mol) m-metoxybenzimidinsyreætylester og 2,15 g af hydrokloridet af m-metoxybenzimidinsyreætylester opvarmes under vakuum (200 mm Hg) i 5 timer ved omkring 90°C og i to timer ved omkring 125°C. Derpå tilsættes 3,50 g (0,02 mol) m-metoxybenzimidinsyreætylester og blandingen opvarmes i yderligere 16 timer ved omkring 125°C under vakuum. Alle flygtige bestanddele fjernes ved afdestillation ved 125°C og 5 mm Hg. Den faste remanens kan anvendes som sådan til ringslutningstrinnet eller efter vask med vandig natriumbikarbonat og vand kan den renses ved krystallisation fra ætanol for at isolere mellemproduktet III, 2-(m-metoxybenzimidoylamino)-3,4-dihydro-1(2H)-isokinolinon med smeltepunkt 176-177°C. Det rå reaktionsprodukt ringsluttet ved opvarmning i 5 timer i 150 ml ætanol indeholdende 1,2 g (0,040 mol) 80%'s natriumhydrid. Derpå inddampes reaktionsblandingen til tørhed under vakuum, hvorefter remanensen opløses i diklormetan. Efter vask med vand inddampes den organiske opløsning og den rå tilbageværende forbindelse krystalliseres fra 50% ætanol, hvilket giver et udbytte på 20 g (72%) af den i overskriften angivne forbindelse, der har smeltepunkt 94-96°C.

Ringslutningen af det rensede mellemprodukt III kan udføres efter samme procedure som beskrevet ovenfor.

Eksempel 2-25

5

Ved at omsætte 2-amino-3,4-dihydro-1(2H)-isokinolinon med imidinsyreætylesteren A i nærværelse af dens hydroklorid og i det væsentlige ifølge den metode, der er beskrevet i eksempel 1, vindes 5,6-dihydro-s-triazol[5,1-a]isokinolinet b.

10

Smeltepunkterne (eller kogepunkterne) for de tilsvarende imidoylaminoisokinolinon-mellemprodukter er også angivet hvor disse er isoleret.

15

20

25

30

35

Eks. nr.	A imidinsyreætylæster	B 5,6-dihydro-s-triazol- [5,1-a]isokinolin	Smp. °C el- ler Kp. O ₂ /mm Hg		Total- udbytte %	Smp. for mellemp- dukt O ₂
2	o-toluimidin	2-(o-toluy1)-	76-77		39	
3	m-toluimidin	2-(m-toluy1)-	107-108		87	236-237
4	p-toluimidin	2-(p-toluy1)-	125-127		81	203-204
5	o-klorbenzimidin	2-(o-klorfenyl)-	72-73		54	
6	m-klorbenzimidin	2-(m-klorfenyl)-	143-144		67	235-236
7	p-klorbenzimidin	2-(p-klorfenyl)-	174-175		79	228-230
8	3,4,5-trimetoxybenzimidin	2-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-	161-162		47	
9	3,5-dimetoxybenzimidin	2-(3,5-dimetoxyfenyl)-	124-126		49	
10	m-ætoxybenzimidin	2-(m-ætoxyfenyl)-	102-103		80	
11	m-propoxybenzimidin	2-(m-propoxyfenyl)-	116-117		80	
12	m-benzylloxybenzimidin	2-(m-benzylloxyfenyl)-	112-113		79	
13	3,4-metylendioxybenzimidin	2-(3,4-metylendioxyfenyl)-	147-148		72	246-248
14	m-trifluormetylbenzimidin	2-(m-trifluormetylfenyl)-	147-148		60	197-198
15	m-fluorbenzimidin	2-(m-fluorfenyl)-	105-106		63	208-210
16	3,4-dimetylbenzimidin	2-(3,4-dimetylfenyl)-	143-144		56	
17	m-isopropoxybenzimidin	2-(m-isopropoxyfenyl)-	106-107		68	
18	m-pentylloxybenzimidin	2-(m-pentylloxyfenyl)-	71-73		72	
19	m-cyklopropentylloxybenzimidin	2-(m-cyklopropentylloxyfenyl)-	76-78		54	
20	m-allylloxybenzimidin	2-(m-allylloxyfenyl)-	96-97		78	
21	m-propargylloxybenzimidin	2-(m-propargylloxyfenyl)-	113-114		71	
22	m-nitrobenzimidin	2-(m-nitrofenyl)-	197-198		89	221-222
23	p-dimetylaminobenzimidin	2-(p-dimetylaminofenyl)-	174-175		44	
24	p-fluorbenzimidin	2-(p-fluorfenyl)-	121-122		72	
25	m-butoxybenzimidin	2-(m-butoxyfenyl)-	61-63		80	

Eksempel 26

2-(m-Aminofenyl)-5,6-dihydro-s-triazol[5,1-a]isokinolin

11,7 g 2-(m-nitrofenyl)-5,6-dihydro-s-triazol[5,1-a]-
isokinolin hydrogeneres ved atmosfærisk tryk og ved stue-
temperatur i nærværelse af 3 g 10% Pd på trækul. Det vund-
ne produkt renses ved krystallisation fra en 50:50-blanding
af ætylacetat og isopropylæter. Udbytte 8,5 g af den i
overskriften angivne forbindelse som smelter ved 118-119°C.

Eksempel 27

2-(m-Acetamidofenyl)-5,6-dihydro-s-triazol[5,1-a]isokinolin

Den i overskriften angivne forbindelse vindes ved
tilbagesvaling i tre timer af 7,5 g 2-(m-aminofenyl)-5,6-
dihydro-s-triazol[5,1-a]isokinolin med 3,28 ml eddikesyre-
anhydrid i 150 ml benzen. Efter afdampning af opløsnings-
midlet krystalliseres produktet fra ætanol. Udbytte 7,4
g, smeltepunkt 225-226°C.

Eksempel 28

2-(m-Dimetylamino-fenyl)-5,6-dihydro-s-triazol[5,1-a]iso-
kinolin

1,31 g 2-(m-aminofenyl)-5,6-dihydro-s-triazol[5,1-
a]isokinolin omrøres i seks timer ved stuetemperatur med
1,42 ml dimetylsulfat i 8 ml benzen i nærværelse af 1,68
g natriumkarbonat opløst i 10 ml vand. Ekstraktion med di-
klormetan og indampning af den organiske fase giver et
råprodukt som efter rensning ved søjlekromatografi gennem
en silikagelkolonne (elueringsmiddel: benzen indeholdende
2% acetone) giver 1 g af den i overskriften angivne forbin-
delse som smelter ved 192-193°C.

Eksempel 29

2-(3-Hydroxyfenyl)-5,6-dihydro-s-triazol[5,1-a]isokinolin

17,7 g 2-(3-benzyloxyfenyl)-5,6-dihydro-s-triazol-

[5,1-a]isokinolin opløses i 500 ml ætanol og hydrogeneres ved atmosfærisk tryk og stuetemperatur i nærværelse af 3 g 10% Pd på trækul. Efter affiltrering af katalysatoren koncentrerer opløsningen til 100 ml. Produktet der udfælder ved afkøling renses ved krystallisation fra ætanol. Udbytte 10,1 g, smeltepunkt 201-202°C.

Eksempel 30

2-(3-Ætoxyfenyl)-5,6-dihydro-s-triazol[5,1-a]isokinolin
3,95 g 2-(3-Hydroxyfenyl)-5,6-dihydro-s-triazol-
[5,1-a]isokinolin sættes til 60 ml ætanol indeholdende én ækvivalentandel natriumætoxyd. Til denne blanding sættes 1,57 ml ætyljodid i 15 ml ætanol. Efter omrøring i en time ved stuetemperatur tilsættes yderligere 1,57 ml ætyljodid og blandingen koges under tilbagesvaling i 18 timer. Opløsningsmidlet afdestilleres og remanensen vaskes med vand og ekstraheres derpå med diklormetan. Afdampning af opløsningsmidlet og krystallisation af remanensen fra ætanol giver 3,87 g af det i overskriften angivne produkt der smelter ved 102-103°C.

Eksempel 31-40

Ved alkylering af 2-(3-hydroxyfenyl)-5,6-dihydro-s-triazol[5,1-a]isokinolin med reagenser A ifølge den metode der er beskrevet i eksempel 29 vindes forbindelser B.

30

35

Eks. nr.	A	-5,6-dihydro-s-triazol [5,1-a]isokinolin	Smp. °C
31	metyljodid	2-(m-metoxifyenyl)-	94-96
32	isopropyljodid	2-(m-isopropoxyfenyl)-	106-107
5 33	propylbromid	2-(m-propoxyfenyl)-	116-117
34	butylbromid	2-(m-butoxyfenyl)-	61-63
35	pentylbromid	2-(m-pentyloxyfenyl)-	71-73
36	cyklopentylbromid	2-(m-cyklopentyloxyfenyl)-	76-78
37	allylbromid	2-(m-allyloxyfenyl)-	96-98
10 38	propargylbromid	2-(m-propargyloxyfenyl)-	113-114
39	kloreddikesyre	2-(m-karboxymetoxifyenyl)-	225-227
40	ætylchloracetat	2-(m-karbætoxymetoxifyenyl)-	114-116

Eksempel 41

- 15 8,9-Dimetoxy-2-(m-metoxifyenyl)-5,6-dihydro-s-triazol[5,1-a]-isokinolin

Forbindelsen fremstilles i overensstemmelse med eksempel 1 ud fra 2-amino-5,6-dimetoxy-3,4-dihydro-1(2H)-isokinolinon (fremstillet ifølge den metode der er beskrevet i det belgiske patentskrift nr. 780.885, smeltepunkt 164-166°C) og m-metoxybenzimidinsyreætylester, smeltepunkt 132-133°C.

Eksempel 42

- 25 8-Metoxy-2-(m-metoxifyenyl)-5,6-dihydro-s-triazol[5,1-a]-isokinolin

Forbindelsen fremstilles ifølge eksempel 1 ud fra 2-amino-6-metoxy-3,4-dihydro-1(2H)-isokinolinon (fremstillet ifølge den metode der er beskrevet i det belgiske patentskrift nr. 780.885, smeltepunkt 101-103°C) og m-metoxybenzimidinsyreætylester, smeltepunkt 132-133°C.

Eksempel 43

- 35 2-(m-Metoxifyenyl)-s-triazol[5,1-a]isokinolin

35 g vådt mangandioxyd fremstillet som beskrevet af

E. Pratt og J. Van de Castle i J. Org. Chem. 26, 2973, 1961, suspenderes i 200 ml benzen ifølge den metode der er beskrevet af J. Goldman i J. Org. Chem. 34, 1979, 1969. Blandingen tilbagesvales i omkring tre timer hvorpå der tilsættes en opløsning af 2,77 g (0,010 mol) 2-(m-metoxynyl)-5,6-dihydro-s-triazol[5,1-a]isokinolin i 30 ml vandfrit benzen. Tilbagesvalingen fortsættes i yderligere seks timer hvorpå reaktionsblandingen henstår natten over. 20 g af det ovenfor nævnte mangandioxyd tilsættes og den resulterende suspension tilbagesvales i otte timer. Efter afkøling filtreres den faste katalysator fra, benzenopløsningen tørres under vakuum og der vindes en remanens som omkrystalliseres fra ætylacetat. Udbytte 1,4 g, smeltepunkt 159-160°C.

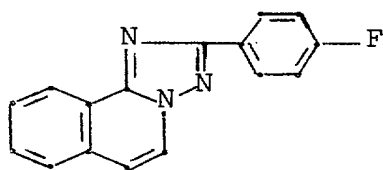
Den i overskriften angivne forbindelse kan også fremstilles i et udbytte på 70% ved behandling ved 200-250°C med omkring 1,5 ækvimolekylær andel svovl.

Eksempel 44 og 45

Følgende forbindelser fremstilles ifølge ovenfor angivne fremgangsmåde:

2-(p-Fluorfenyl)-s-triazol[5,1-a]isokinolin med formlen:

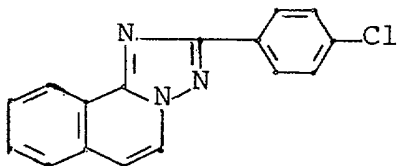
25



smp. 195-197°C

30

2-(p-Klorfenyl)-s-triazol[5,1-a]isokinolin med formlen:



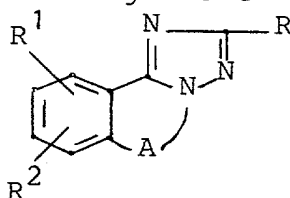
smp. 251-252°C

35

P a t e n t k r a v

1. Triazolisokinolinderivater med antifertilitetsvirkning, k e n d e t e g n e t ved at de har formen

5



I

hvor A er gruppen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}=\text{CH}-$; R er fenyl med
 10 1-3 substituent uafhængigt af hinanden udvalgt blandt
 C_1-C_5 alkyl, C_1-C_5 alkoxy, C_3-C_5 alkenyloxy, C_3-C_5 alky-
 nyloxy, metylendioxy, halogen, trifluormetyl, hydroxy,
 cyklopentyloxy, benzyloxy, karboxymetoxy, karbøtoxymetoxy,
 amino, C_1-C_5 alkylamino, di- C_1-C_5 -alkylamino, C_1-C_5 alkan-
 15 ylamino og nitro; og R^1 og R^2 , der er ens eller forskel-
 lige, hver er hydrogen eller C_1-C_5 alkoxy, eller er tera-
 peutisk acceptable salte deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
 ved at den er 2-(p-klorfenyl)-s-triazol[5,1-a]isokinolin.

20

25

30

35