

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144970 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

- (21) Ansøgning nr. 4449/75 (51) Int.Cl.³ C 07 D 249/08
(22) Indleveringsdag 2. okt. 1975
(24) Løbedag 2. okt. 1975
(41) Alm. tilgængelig 30. apr. 1976
(44) Fremlagt 19. jul. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 29. okt. 1974, 14468/74, CH

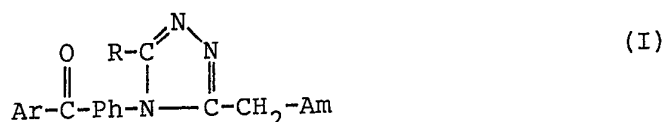
(71) Ansøger CIBA-GEIGY AG, 4002 Basel, CH.

(72) Opfinder Hans Allgeier, DE.

(74) Fuldmægtig Dansk Patent Kontor ApS.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-((3,5-disubstituerede)-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-5-chlor-benzophenoner eller salte deraf med uorganiske eller organiske syrer.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-[(3,5-disubstituerede)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlor-benzophenoner med formlen



- 5 hvori R er C_1 - C_7 -alkyl, der er substitueret med hydroxy, C_1 - C_7 -alkoxy eller eventuelt di- C_1 - C_7 -alkyl-substitueret amino, Ar er eventuelt med 2-stillet Hal substitueret phenyl, idet der ved Hal forstås fluor, chlor eller brom, Ph er en 1,2-phenylengruppe, der i para-stilling til den
- 10 3,5-disubstituerede 1,2,4-triazol-4-yl-gruppe er substitueret med chlor, og Am er di- C_1 - C_7 -alkyl-amino, eller salte deraf med uorganiske eller organiske syrer.

- Til grund for den som angivet substituerede alkylgruppe R ligger især 1-4 carbonatomer indeholdende, fortrinsvis
- 15 uforgrenet alkyl, i første række methyl, men også ethyl eller propyl.

De oven- og nedenfor anvendte almene begreber har i sammenhæng med den foreliggende opfindelse f.eks. følgende betydninger:

- 20 C_1 - C_7 -alkyl er især methyl samt ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl eller tert.butyl, idet som angivet substitueret alkyl R i første række er methyl, endvidere ethyl eller propyl.

- C_1 - C_7 -alkoxy er især methoxy samt ethoxy, n-propyloxy,
- 25 isopropyloxy eller tert.butyloxy.

Hydroxy- C_1 - C_7 -alkyl er især hydroxymethyl, men kan dog også være 1- eller 2-hydroxyethyl, 1-, 2- eller 3-hydroxypropyl eller 1-hydroxy-1-methylethyl.

C_1 - C_7 -alkoxy- C_1 - C_7 -alkyl er især C_1 - C_7 -alkoxymethyl,

f.eks. methoxymethyl, ethoxymethyl eller isopropyloxy-
methyl, men kan også være 2-methoxyethyl.

N,N-di-C₁-C₇-alkylamino-C₁-C₇-alkyl er i første række
dimethylaminomethyl eller diethylaminomethyl, endvidere
5 også 1- eller 2-dimethylaminoethyl eller 1- eller 2-
diethylaminoethyl.

Salte af forbindelser med formlen I er i første række
syreadditionssalte, især farmaceutisk anvendelige, ikke-
toksiske syreadditionssalte, såsom sådanne med uorganiske
10 syrer, f.eks. hydrogenchlorid, -bromid, salpeter-, svovl-
eller phosphorsyrer, eller med organiske syrer, såsom
organiske carboxylsyrer, f.eks. eddikesyre, propionsyre,
glycolsyre, ravsyre, maleinsyre, hydroxymaleinsyre,
methylmaleinsyre, fumarsyre, æblesyre, vinsyre, citron-
15 syre, benzoesyre, kanelsyre, mandelsyre, salicylsyre,
4-aminosalicylsyre, 2-phenoxybenzoesyre, 2-acetoxybenzoe-
syre, embonsyre, nicotinsyre eller isonicotinsyre, eller
organiske sulfonsyrer, f.eks. methansulfonsyre, ethan-
sulfonsyre, 2-hydroxy-ethansulfonsyre, ethan-1,2-disul-
20 fonsyre, benzensulfonsyre, 4-methylbenzensulfonsyre eller
naphthalen-2-sulfonsyre, endvidere også andre syreaddi-
tionssalte, der f.eks. kan anvendes som mellemprodukter,
f.eks. til rensning af de frie forbindelser eller ved
fremstilling af andre salte, samt til karakterisering,
25 f.eks. sådanne med oxalsyre, picrin-, picrolon-, flavian-,
phosphorwolfram-, phosphormolybden-, chlorplatin-,
Reinecke- eller perchlorsyre.

De omhandlede benzophenoner med formlen I og deres salte
har værdifulde farmakologiske egenskaber. Især er de
30 antikonvulsivt virksomme, som det f.eks. kan påvises ved
elektrochokprøven efter indgift af orale doser fra ca.
0,5 mg/kg og ved strychninkrampeprøven med mus efter ind-
gift af orale doser fra ca. 0,2 mg/kg. Desuden har for-
bindelserne med formlen I og deres salte også moderat
35 centraldæmpende virkning. Et gunstigt terapeutisk indeks

og de nævnte og andre virkningskvaliteter, der kan påvises ved udvalgte standardforsøg [jfr. W. Theobald og H.A. Kunz, *Arzneimittelforsch.* 13, 122 (1963), samt W. Theobald et al., *Arzneimittelforsch.* 17, 561 (1967)],

5 karakteriserer de omhandlede benzophenoner med formlen I og deres farmaceutisk anvendelige salte som virksomme stoffer til antikonvulsiva og psykosedativa (transquilizers), der f.eks. kan anvendes til behandling af epileptiske samt spændings- og ophidselsestilstande.

10 Således viste den efter fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelse 2-[3-(dimethylamino)-methyl-5-(methoxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-2',5-dichlorbenzophenon en betydeligt stærkere antikonvulsiv virkning end en tilsvarende forbindelse kendt fra DT-OS

15 nr. 2.240.043 og US-patent nr. 3.813.412, i hvilken den 5-stillede methoxymethylgruppe er erstattet af en methylgruppe.

I første række skal fremhæves de omhandlede benzophenoner med formlen I, hvori R er hydroxymethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, diethoxymethyl eller dimethylaminomethyl, Ar er 2-chlorphenyl eller 2-fluorphenyl, Ph er i parastilling til den 3,5-disubstituerede 1,2,4-triazol-4-ylgruppe med chlor substitueret 1,2-phenylen, og Am er dimethylamino, samt de farmaceutisk anvendelige, ikke-toksiske syreadditionssalte deraf.

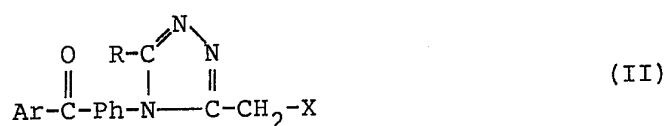
25

Desuden skal fremhæves de i eksemplerne beskrevne omhandlede benzophenoner med formlen I samt de farmaceutisk anvendelige, ikke-toksiske syreadditionssalte deraf.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved,

30 at man

a) omsætter en forbindelse med formlen

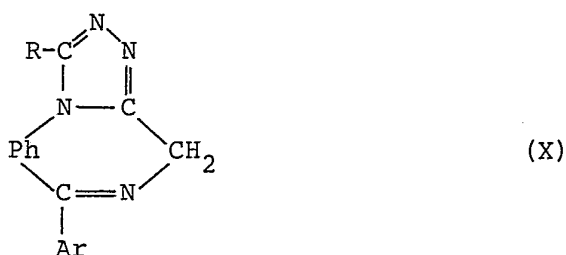


hvor X er en reaktionsdygtig foresteret hydroxygruppe, med en forbindelse med formlen



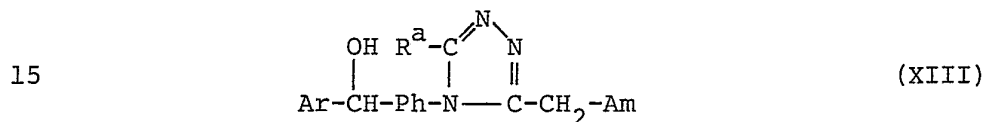
eller med et derivat af en sekundær amin med formlen III
5 eller

b) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor Am er dimethylamino, omsætter en forbindelse med formlen



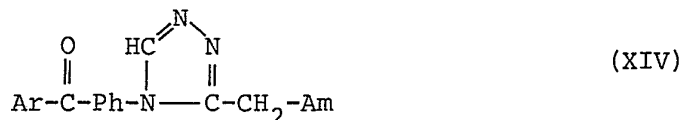
10 med formaldehyd og myresyre, eller

c) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkylgruppen R ikke indeholder nogen hydroxylgruppe som substituent, oxiderer en forbindelse med formlen



hvor R^a er en gruppe svarende til definitionen af R med undtagelse af med en hydroxylgruppe substituerede grupper, eller

d) til fremstilling af en forbindelse med den almene for-
20 mel I, hvor R er hydroxymethyl, omsætter en forbindelse med formlen

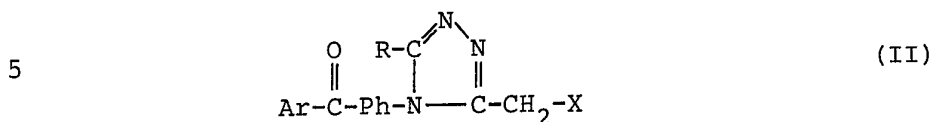


med formaldehyd, idet Ar , R , Ph og Am i formlerne II, III, X, XIII og XIV har ovennævnte betydninger,

25 og, om ønsket, omdanner en opnået forbindelse med formlen I til en anden forbindelse med formlen I og/eller, om ønsket, omdanner et opnået salt til den frie forbin-

delse eller til et andet salt eller en opnået fri forbindelse til et salt og/eller, om ønsket, opdeler en opnået isomerblanding i de enkelte isomere.

Ved fremgangsmåde a) omsættes en forbindelse med formlen



hvor X er en reaktionsdygtig forestret hydroxygruppe, med en forbindelse med formlen



eller med et derivat af en sekundær amin med formlen III.

10 En reaktionsdygtig forestret hydroxygruppe X er en med en stærk uorganisk eller organisk syre, såsom en mineralsyre, f.eks. et hydrogenhalogenid, såsom hydrogenchlorid, -bromid eller -iodid, svovlsyre, azoimid, eller med en stærk organisk sulfonsyre, såsom en eventuelt substitueret lav-

15 alkan- eller benzensulfonsyre, f.eks. methansulfonsyre eller p-toluensulfonsyre, forestret hydroxygruppe og er især halogen, såsom chlor, brom eller iod, eller organisk, såsom alifatisk eller aromatisk, sulfonyloxy, f.eks. methylsulfonyloxy, 4-methylphenylsulfonyloxy, 4-

20 brom-phenylsulfonyloxy eller 3-nitro-phenylsulfonyloxy. Derivatet af en sekundær amin med formlen III er især et alkalimetall-, f.eks. lithium-, natrium- eller kaliumderivat deraf. Omsætningen gennemføres fortrinsvis i nærværelse af et syrebindende middel. Som sådant kan anvendes et overskud af forbindelsen med den almene formel

25 III eller f.eks. også en tertiær organisk, såsom alifatisk, cycloalifatisk eller heterocyclisk amin, f.eks. ethyldiisopropylamin, pyridin eller collidin, eller en uorganisk base, såsom et alkalimetallcarbonat, f.eks. ka-

30 liumcarbonat. Man arbejder fortrinsvis i nærværelse af et inaktivt, eventuelt vandholdigt opløsningsmiddel, f.eks. en lavalkanol, en keton, et etheragtigt opløsningsmiddel, et syreamid eller et sulfoxid, eller, såfremt forbindelsen med formlen III anvendes i form af

et alkalimetaldervivat, af et fortrinsvis aromatisk carbonhydrid, et etheragtigt opløsningsmiddel, et syreamid eller et sulfoxid, og om nødvendigt under køling eller opvarmning, f.eks. i et temperaturområde på fra ca. 0°C til 5 ca. 100°C eller ved kogetemperaturen for det anvendte opløsningsmiddel, i en lukket beholder under tryk og/eller i en atmosfære af en inaktiv gas.

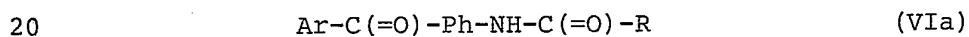
Udgangsmaterialet med formlen II kan fremstilles på i og for sig kendt måde, f.eks. ved, at man omsætter en forbindelse med formlen



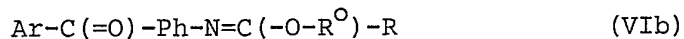
[jfr. f.eks. Chattaway, J.Chem.Soc., bd. 85, s. 344 (1904), og Sternbach et al., J.Org.Chem., bd. 26, s. 4488 (1961), og bd. 27, s. 3781 (1962)] med en carboxylsyre 15 med formlen



eller fortrinsvis med et reaktionsdygtigt funktionelt derivat deraf i nærværelse af et kondensationsmiddel til en forbindelse med formlen



eller med en orthoester af en carboxylsyre med formlen V, fortrinsvis i nærværelse af et surt kondensationsmiddel, til en forbindelse med formlen



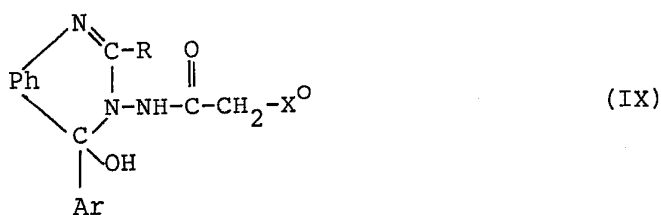
25 hvori R^O er en eventuelt substitueret carbonhydridgruppe, især lavalkyl. Forbindelserne med formlerne VIa og VIb omsættes med hydrazin eller et derivat deraf, og en opnået forbindelse med formlen



omsættes med et anhydrid eller fremfor alt et halogenid af en syre med formlen



5 hvori X° er en reaktionsdygtig forestret hydroxygruppe, især halogen, såsom chlor eller brom, i nærværelse af et syrebindende middel. Man får således et monoacylderivat med formlen



10 eller en blanding deraf med et tilsvarende di- eller eventuelt triacyleret produkt. Disse produkter opvarmes i nærværelse af et svagt surt medium, hvorved fås de tilsvarende udgangsstoffer med formlen II. I sidstnævnte kan om nødvendigt eller ønsket en reaktionsdygtig forestret hydroxygruppe X° omdannes til en anden reaktionsdygtig forestret hydroxygruppe X.

I en carboxylsyre med formlen V eller i et derivat deraf har R den ovenfor angivne betydning, idet man dog må være opmærksom på, at substituenten i den substituerede lavalkylgruppe R eller en eventuelt funktionelt omdannet carboxylgruppe R forbigående må foreligge i ændret form, 20 hvis deres omdannelse i løbet af fremstillingen af udgangsmaterialet med formlen II skulle være uønsket.

Til acyleringen af en forbindelse med formlen IV anvender man som reaktionsdygtige funktionelle derivater af carboxylsyrer med formlen V fortrinsvis anhydrid, inkl. 25 blandede anhydrid, såsom tilsvarende syrehalogenider, f.eks. -chlorider eller -bromider, samt anhydrid med kulisyrehalvderivater, såsom kulisyre-lavalkylestre, f.eks. -monomethylester eller -monoethylester, og som kondensationsmiddel f.eks. en tertiær organisk base, såsom tri- 30

ethylamin, ethyldiisopropylamin, pyridin og især 2-methylimidazol. Reaktionen gennemføres i et inaktivt organisk opløsningsmiddel, såsom et aromatisk carbonhydrid, en polyhalogenlavalkan, et etheragtigt opløsningsmiddel, et
5 amid eller dimethylsulfoxid.

Særligt fordelagtigt gennemføres acyleringen af forbindelser med den almene formel IV med estre, såsom laval-
kyl-, f.eks. methyl- eller ethylestre, af carboxylsyrer
med formlen V i nærværelse af et alkalisk kondensations-
10 middel, såsom et alkalimetallimid eller -hydrid, f.eks.
natriumamid, lithiumamid eller natriumhydrid, i et inaktivt organisk opløsningsmiddel, især hexamethylphosphorsyre-triamid, f.eks. ved temperaturer mellem ca. 0°C og
ca. 80°C. Derved anvendes lavalkylestre af syrer med
15 formlen V i ækvimolær mængde eller i et ringe overskud
på ca. 5% til ca. 20%.

Omsætninger af forbindelser med formlen IV med ortho-
estre, såsom ortholavalkylestre, f.eks. orthomethylestre
eller orthoethylestre, af carboxylsyrer med formlen V
20 gennemføres fortrinsvis i nærværelse af et surt kondensationsmiddel i et inaktivt organisk opløsningsmiddel i et temperaturområde på fra ca. 50°C til ca. 160°C, idet man anvender orthoesteren i en ækvimolær til ca. 10-
molær, fortrinsvis i ca. 1,2- til ca. 3-molær, mængde.

25 Som sure kondensationsmidler kan man anvende uorganiske syrer, såsom hydrogenchlorid eller svovlsyre, eller organiske carboxylsyrer, såsom eddikesyre eller propionsyre, eller organiske sulfonsyrer, såsom benzensulfonsyre eller p-toluensulfonsyre, i en mængde på ca. 1-5 mol pr. mol
30 af en forbindelse med formlen III. Som inaktive organiske opløsningsmidler kommer f.eks. aromatiske carbonhydrider i betragtning. Endvidere kan også et overskud af den anvendte orthoester og/eller et egnet surt kondensationsmiddel, f.eks. eddikesyre, tjene som reaktionsmedium.

Reaktionen af forbindelser med den almene formel VIa eller VIb med hydrazin gennemføres fortrinsvis i et temperaturområde på fra ca. 0°C til ca. 100°C, især ved stuetemperatur til moderat forhøjet temperatur, dvs. mellem
5 ca. 20°C og ca. 60°C. Hydrazinet kan anvendes som sådant eller som derivat, f.eks. i form af et salt med en syre eller, fremfor alt ved anvendelse af udgangsstoffer med den almene formel VIb, også i form af hydratet i ækvimolær mængde eller, fortrinsvis, i større overskud. Anvendt i overskud kan det tjene som eneste reaktionsmedium,
10 dog kan man også gennemføre reaktionen i et egnet organisk opløsningsmiddel, såsom en lavalkanol. Eventuelt kan reaktionen fremskyndes ved tilsætning af et surt kondensationsmiddel, f.eks. en uorganisk syre, såsom hydrogencchlorid, hydrogenbromid, svovlsyre eller phosphorsyre,
15 en organisk carboxylsyre, såsom eddikesyre eller propionsyre, eller en organisk sulfonsyre, såsom benzen-sulfonsyre eller p-toluensulfonsyre, idet den nødvendige syre også kan tilføres i form af syrekomponenten af det
20 tilsvarende hydrazinsalt.

Acyleringen af forbindelser med formlen VII med et anhydrid, især et blandet anhydrid, såsom et syrehalogenid, f.eks. -chlorid eller -bromid, eller med et symmetrisk anhydrid af en sådan syre, f.eks. med et halogeneddikesyrehalogenid eller -anhydrid, f.eks. chloracetylchlorid
25 eller chloreddikesyreanhydrid, sker f.eks. i et temperaturområde på fra ca. 0°C til ca. 80°C, fortrinsvis ved stuetemperatur eller svagt forhøjet temperatur, dvs. mellem ca. 20°C og ca. 40°C. Som syrebindende midler anvendes
30 især tertiære organiske baser, f.eks. pyridin, 2-methylimidazol, ethyldiisopropylamin eller triethylamin, endvidere uorganiske syrebindende stoffer, såsom alkali-metalcarbonater eller -hydrogencarbonater, f.eks. natrium- eller kaliumcarbonat eller -hydrogencarbonat. Omsætningen sker i nærværelse af et større overskud af en som
35 syrebindende middel tjenende organisk base eller i et

inaktivt organisk opløsningsmiddel, f.eks. et aromatisk carbonhydrid, en polyhalogenlavalkan, et etheragtigt opløsningsmiddel eller dimethylformamid. Gennemføres acyleringen ved stuetemperatur, så får man også ved anvendelse af acyleringsmidlet, såsom et anhydrid, inkl. syrechlorid, udelukkende eller overvejende monoacyleringsproduktet med den almene formel IX; under mere energiske betingelser kan man eventuelt også få et diacyleringsprodukt eller en blanding af sådanne, i hvilke yderligere et ringnitrogenatom eller hydroxylgruppen kan være acyleret. Endvidere er også dannelsen af triacylforbindelser mulig, dog kan såvel di- som triacyleringsprodukter analogt med monoacyleringsprodukterne med formlen IX omdannes til de tilsvarende ønskede udgangsstoffer med formlen II, således at graden af acyleringen ikke er af udslagsgivende betydning for gennemførligheden af reaktionsrækken.

Som svagt-surt medium til omdannelsen af acyleringsprodukterne af forbindelser med den almene formel VII, f.eks. af monoacylforbindelser med formlen IX og blandinger deraf med di- og triacylforbindelser, til udgangsstoffer med den almene formel II egner sig især en organisk carboxylsyre, såsom en eventuelt halogensubstitueret lavalkancarboxylsyre, f.eks. myresyre, eddikesyre, chloreddikesyre eller dichloreddikesyre, en aromatisk carboxylsyre, f.eks. benzoesyre eller salicylsyre, eller en araliphatisk carboxylsyre, f.eks. phenyleddikesyre eller 3-phenylpropionsyre. Lavalkancarboxylsyrer, f.eks. myre- eller eddikesyre, kan fortrinsvis tillige tjene som opløsningsmidler, dog kan man også til disse og især til højere carboxylsyrer sætte et egnet inaktivt organisk opløsningsmiddel, såsom eventuelt halogenerede aromatiske carbonhydrider, halogenerede lavalkaner eller etheriske opløsningsmidler. Reaktionen gennemføres f.eks. i et temperaturområde på fra ca. 20 til ca. 160°C, fortrinsvis mellem ca. 80 og ca. 120°C eller ved kogetemperaturen for reaktionsmediet, hvis dette er lavere, og reaktionsproduktet med den almene

formel II vindes f.eks. ved inddampning af reaktionsblandingen under formindsket tryk.

Om ønsket eller nødvendigt kan en reaktionsdygtig forestret hydroxygruppe X^O , især et halogenatom, såsom et
5 chlor- eller bromatom, på i og for sig kendt måde omdannes til en anden reaktionsdygtig forestret hydroxygruppe X. Således kan man f.eks. omdanne chlor eller brom, f.eks. ved omsætning med et alkalimetalioidid, f.eks. natrium- eller kaliumiodid, i et egnet organisk opløsnings-
10 middel, f.eks. methanol, ethanol eller acetone; omdannelsen af et chlor- eller bromatom til et iodatom kan også ske in situ umiddelbart før den videre anvendelse af forbindelsen med den almene formel II.

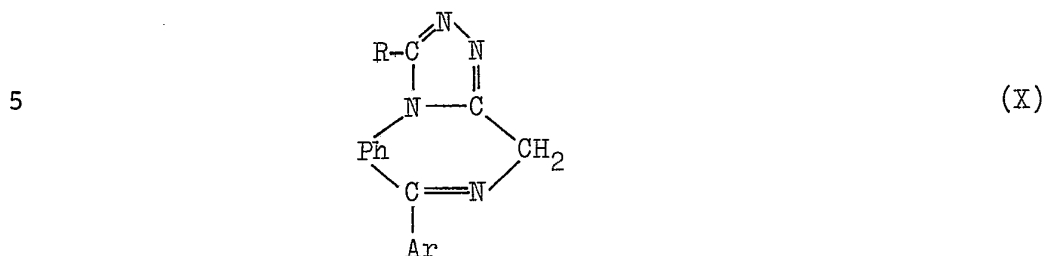
I et opnået udgangsmateriale med formlen II eller under
15 et egnet trin af dets fremstilling kan på i og for sig kendt måde, f.eks. som nedenfor beskrevet, en gruppe R, dvs. en som angivet substitueret lavalkylgruppe eller en eventuelt funktionelt omdannet carboxygruppe, omdannes til en anden gruppe R.

20 Udgangsstoffer med formlen II, hvori R er dimethylaminomethyl, kan man fremstille ud fra forbindelser med formlen I, hvori R er hydroxymethyl og Am dimethylamino, ved overførelse til reaktionsdygtige estre, f.eks. ved hjælp af thionylchlorid eller phosphortribromid til chlorider
25 eller bromider, eller fortrinsvis ved hjælp af methansulfonsyrechlorid i nærværelse af en tertiær organisk base, såsom triethylamin, i et inaktivt organisk opløsningsmiddel, såsom chloroform, til methansulfonsyreestre. De hertil nødvendige forbindelser med formlen I kan f.eks. let
30 fremstilles ifølge den nedenfor nævnte fremgangsmåde.

Dannelsen af et alkalimetaldervat af en sekundær amin med formlen III sker fortrinsvis in situ, f.eks. ved til sætning af den mindst ækvimolære mængde alkalimetahydrid,

såsom natriumhydrid, alkalimetalamid, såsom natrium- eller lithiumamid, eller af en alkalimetallorganisk forbindelse, såsom phenyl- eller butyllithium, til reaktionsblandingen.

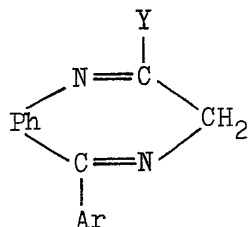
Ved fremgangsmåde b) omsættes en forbindelse med formlen



- med formaldehyd og myresyre og om ønsket gennemføres de supplerende fremgangsmådetrin. Sædvanligvis gennemføres denne reaktion, selv om det ikke er ubetinget nødvendigt for totalbalancen, med fordel i nærværelse af vand.
- 10 Man kan derfor anvende såvel vandig, f.eks. ca. 30 til 36% 's formaldehydopløsning som vandholdig, f.eks. ca. 85 til 95% 's myresyre. Fortrinsvis anvendes formaldehydet i et betydeligt, f.eks. dobbelt til femdobbelte, overskud af den teoretiske mængde, der pr. mol udgangsstof med
- 15 formlen X andrager 2 til 4 mol, og myresyren i endnu større overskud, f.eks. den dobbelte til femdobbelte molære mængde, regnet på formaldehydet. Derved arbejder man med fordel ved forhøjet temperatur, f.eks. ved ca. 80°C til kogetemperaturen for reaktionsblandingen,
- 20 til hvilken der sædvanligvis ikke sættes noget yderligere opløsnings- eller fortyndingsmiddel, om nødvendigt i en lukket beholder og/eller i en atmosfære af en inaktiv gas.

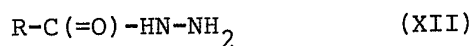
- Ved spaltningen af diazepinringen i udgangsmaterialet med
- 25 formlen X ved hjælp af formaldehyd og myresyre dimethyleres den ved spaltning af diazepinringen dannede aminogruppe.

Udgangsmaterialet med formlen X er kendt eller kan fremstilles på i og for sig kendt måde, f.eks. ved, at man omsætter en forbindelse med formlen



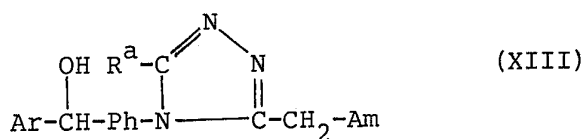
(XI)

- 5 hvori Y er en eventuelt forethret mercaptogruppe, såsom lavalkylthio, f.eks. methylthio eller ethylthio, eller eventuelt substitueret benzylthio, f.eks. 2- eller 4-nitrobenzylthio, en forethret hydroxygruppe, såsom lavalkoxy, f.eks. methoxy eller ethoxy, eller eventuelt
- 10 substitueret benzyloxy, f.eks. 2- eller 4-nitrobenzyloxy, eller en eventuelt mono- eller disubstitueret aminogruppe, såsom N-lavalkylamoni, f.eks. N-methylamino, N-phenyllavalkylamino, f.eks. N-benzylamino, eller N,N-dilavalkylamino, f.eks. N,N-dimethylamino, med en forbindelse med
- 15 formlen



- idet en gruppe R i en forbindelse med formlen XII ved dens anvendelse til fremstilling af udgangsstoffer med formlen X vælges således, at den, såfremt en samtidig om-
- 20 dannelselse til en anden gruppe R er uønsket, eventuelt foreligger i omdannet form og efter endt ringslutning til en forbindelse med formlen X om nødvendigt eller ønsket kan omdannes til den ønskede gruppe R, f.eks. efter en af de
- 25 nedenfor beskrevne metoder. Den ovennævnte reaktion gennemføres på i og for sig kendt måde.

Ved fremgangsmåde c) oxideres en forbindelse med formlen



(XIII)

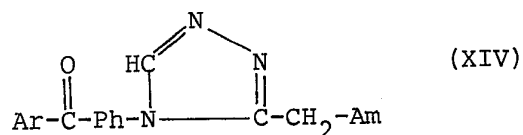
hvor R^a er en gruppe svarende til definitionen af R med undtagelse af med en hydroxylgruppe substituerede grupper. Oxidationen af carbinolgruppen i forbindelser med form-
len XIII til en carbonylgruppe sker efter i og for sig
5 kendte metoder, f.eks. ved hjælp af et højere metaloxid, såsom chromtrioxid, f.eks. i vandigt acetone eller i eddi-
kesyre, ved temperaturer mellem ca. 0 og 60°C, eller med mangan-(IV)-dioxid, fremfor alt i den af J. Attenburrow
et al., J. Chem.Soc. 1952, 1104, beskrevne aktiverede
10 form, i et inaktivt organisk opløsningsmiddel, såsom benz-
en eller dioxan, ved temperaturer mellem stuetemperatur og kogetemperaturen for reaktionsmediet.

Udgangsstoffer med formlen XIII fås f.eks. ved reduktion af forbindelser med formlen II, især af sådanne, der som
15 X indeholder chlor, med et alkalimetallborhydrid, såsom natriumborhydrid, i en lavalkanol, såsom methanol, eller et andet egnet organisk opløsningsmiddel, såsom tetra-
hydrofuran, ved lave temperaturer, fortrinsvis mellem ca. -20 og 0°C, og omsætning af de opnåede reduktions-
20 produkter med forbindelser med formlen III analogt med den førstnævnte fremgangsmåde til fremstilling af for-
bindelserne med formlen I.

Desuden kan man f.eks. også få udgangsstoffer med den almene formel XIII ved reduktion af forbindelser med den
25 almene formel I, hvorved man kan vælge en egnet reduktionsmetode eller den katalytiske hydrering, f.eks. i nærværelse af Raney-nikkel eller en ædelmetalkatalysator, såsom palladium på kul eller på et jordalkalimetallcarbonat, såfremt i og for sig reducerbare grupper i
30 gruppen R^a skal bevares intakte. Mere hensigtsmæssigt er dog anvendelsen af oxidationen af forbindelser med formlen XIII samt den forudgående reduktion på sådanne forbindelser med formlen I, der indeholder en gruppe R^a , hvis reduktion er tilsigtet, men ikke eller kun vanskeligt
35 gennemførlig uden samtidig reduktion af den mellem ringe-

ne Ar og Ph værende carbonylgruppe. F.eks. kan man reducere en forbindelse med formlen I, i hvilken R er erstattet med disubstitueret carbamoyl, ved hjælp af et komplekst hydrid, såsom lithiumaluminiumhydrid, i et etheragtigt opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, til en forbindelse med formlen XIII, hvori R^a er det tilsvarende disubstituerede aminomethyl.

Ved fremgangsmåde d) omsættes en forbindelse med formlen



med formaldehyd. Omsætningen sker fortrinsvis ved temperaturer mellem 100 og 150°C. Formaldehydet anvendes f.eks. som vandig opløsning, og reaktionen gennemføres fortrinsvis i en lukket beholder, eller man arbejder i et vandfrit organisk opløsningsmiddel med egnet kogeeområde, såsom toluen, xylener eller xylenblanding, hvorved man fortrinsvis anvender formaldehydet som paraformaldehyd.

Udgangsstoffer med formlen XIV, hvori Am er dimethylamino, kan f.eks. fås analogt med den som nummer to nævnte fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen I ved omsætning af analoge til forbindelser med formlen X, hvilke i stedet for R indeholder hydrogen, med formaldehyd og myresyre. Da der ved denne omsætning som biprodukter allerede opstår de ønskede slutprodukter med formlen I, kan man også direkte anvende råprodukterne fra behandlingen med formaldehyd og myresyre i den påfølgende omsætning med formaldehyd. Til udgangsstoffer med formlen XIV med en vilkårlig, definitionsmessig gruppe Am, når man f.eks. ved omsætning af 2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-benzophenoner, såsom 5-chlor-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-benzophenon [jfr. M.E. Deriez et al., J.Heterocyclic Chem. 8, 181 (1971)], med paraformaldehyd på den ovenfor

- angivne måde, omdannelse af de opnåede 2-[3-(hydroxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-benzophenoner til tilsvarende reaktionsdygtige estre, f.eks. ved hjælp af methansulfchlorid i nærværelse af triethylamin til methansulfonsyre-
5 estrene, jfr. amerikansk patentskrift nr. 3.882.139, og omsætning af de nævnte reaktionsdygtige estre med forbindelser med formlen III analogt med den førstnævnte fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formlen I.
- 10 De ved analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen opnåede forbindelser med formlen I kan på i og for sig kendt måde omdannes til andre forbindelser med formlen I. Især kan gruppen R, endvidere også gruppen Am i sådanne forbindelser omdannes til andre grupper R henholdsvis Am.
- 15 Således kan man få forbindelser med formlen I, hvori R er et med hydroxy substitueret C₁-C₇-alkyl, ved, at man frigør hydroxygruppen fra en forethret hydroxygruppe, f.eks. ved hjælp af solvolyse, såsom hydrolyse, alkoholyse eller acidolyse, eller reduktivt, såsom hydrogenolytisk.
- 20 Således kan man f.eks. overføre en egnet forethret hydroxygruppe, til en fri hydroxygruppe ved sur hydrolyse, såsom behandling med et vandigt, eventuelt koncentreret hydrogenhalogenid, f.eks. eventuelt koncentreret
25 saltsyre, hydrogenbromid eller -iodid, eller, hydrogenolytisk, såsom ved behandling med hydrogen i nærværelse af en egnet hydreringskatalysator, såsom en platin- eller palladiumkatalysator. En fri hydroxygruppe kan man ligeledes få ud fra forethrede hydroxygrupper ved, at man underkaster forbindelser med egnet lavalkoxy, især tert.
30 lavalkoxy, f.eks. tert.butylloxy, som substituenter i gruppen R en acidolyse, f.eks. en behandling med en stærk organisk carboxylsyre, såsom myresyre eller trifluoreddikesyre.

En forbindelse med formlen I, hvori R er med forethret hydroxy substitueret C₁-C₇-alkyl, kan f.eks. dannes ved behandling af en forbindelse med formlen I, hvori den substituerede lavalkylgruppe R som substituent indeholder en
5 i metal-, såsom alkalimetal-, f.eks. natriumform, foreliggende hydroxygruppe, med en reaktionsdygtig ester af en alkohol, såsom et lavalkylhalogenid eller dilavalkylsulfat.

Opnåede frie forbindelser kan på i og for sig kendt måde
10 overføres til deres salte, f.eks. ved omsætning af den frie forbindelse, fortrinsvis en opløsning deraf i et egnet opløsningsmiddel eller en opløsningsmiddelblanding med en syre, såsom en af de ovennævnte syrer, eller med en opløsning deraf eller med en egnet anionbytter
15 til deres syreadditionssalte.

Opnåede salte kan på i og for sig kendt måde omdannes til de frie forbindelser, f.eks. ved behandling med en base, såsom et metalhydroxid, f.eks. natriumhydroxid, kaliumhydroxid eller calciumhydroxid, et metalcarbonat, f.eks.
20 natrium-, kalium- eller calciumcarbonat eller -hydrogencarbonat, eller ammoniak, samt med en egnet anionbytter.

Opnåede salte kan på i og for sig kendt måde overføres til andre salte, f.eks. ved behandling af et syreadditionssalt med en anionbytter eller ved behandling af et salt af en
25 uorganisk syre med et egnet metalsalt, såsom natrium-, barium- eller sølvsalt, af en syre i et egnet opløsningsmiddel, i hvilket et uorganisk salt, der danner sig, er uopløseligt og dermed udskilles af reaktionsblandingen.

Forbindelserne, inklusive deres salte, kan også fås i
30 form af deres hydrater eller indbefatte et f.eks. til krystallisation anvendt opløsningsmiddel.

På grund af den snævre sammenhæng mellem de omhandlede forbindelser i fri form og i form af deres salte skal der i det foregående og efterfølgende ved de frie forbindelser eller deres salte eventuelt også forstås de tilsvarende salte henholdsvis frie forbindelser.

Opnåede isomerblandinger kan på i og for sig kendt måde opdeles i de enkelte isomere. Racemater kan opdeles i de optisk aktive d- og l-former, f.eks. ved krystallisation af optisk aktive opløsningsmidler, dannelse og adskillelse af blandinger af diastereoisomere salte, såsom ved behandling af basiske racemiske forbindelser, fortrinsvis i nærværelse af et egnet opløsningsmiddel, med optisk aktive syrer og isolering af de diastereoisomere salte. Til dette formål egner sig de optisk aktive former af organiske carboxyl- eller sulfonsyrer, såsom vin-, æble-, mandel-, campher-10-sulfon- eller quininsyre. De opnåede diastereoisomere salte kan overføres til andre salte eller til de frie og optisk aktive baser, optisk aktive baser til syreadditionssalte ifølge de ovenfor beskrevne metoder.

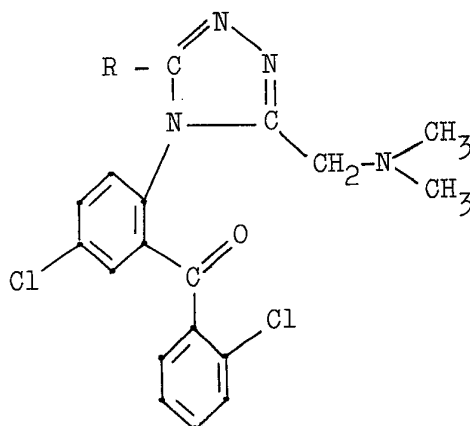
Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendes fortrinsvis sådanne udgangsstoffer, der fører til de tidligere som særligt værdifulde skildrede forbindelser.

For at sammenligne den antikonvulsive virkning af de efter fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser med virkningen af de fra tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.240.043 og US-patentskrift nr. 3.813.412 kendte forbindelser blev følgende forbindelser undersøgt ved pentatetrazolkrampetest og elektrochoktest på mus:

I. 2-[3-(Dimethylamino)-methyl-5-(methoxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-2',5-dichlor-benzophenon fremstillet efter fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

- II. 2-[3-(Dimethylamino)-methyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-2',5-dichlor-benzophenon kendt fra DT-OS nr. 2.240.043 og US-patent nr. 3.813.412.

Formler:



Forbindelse I R: $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-$

Forbindelse II R: CH_3-

5 1) Strykninkrampetest på mus.

Den krampeløsende virkning bestemmes på hvide mus med vægten 17-25 g. Undersøgellesstoffet gives til dyrene per os i forskellige forøgede doser. Efter 60 minutter gives 2,5 mg/kg stryknin intraperitonealt i form af en 0,025%'s vandig opløsning af strykninnitrat. Ved interpolation findes den dosis af det undersøgte stof, ved hvilken 50% af dyrene overlever 10 minutter endnu (DE_{50}). (Tiden er vilkårlig valgt, men er en fast del af testmetoden).

2) Elektrochoktest på mus

15 Det stof, der skal undersøges, gives per os i forskellige stigende doser til hvide hammus med vægten 18-22 g. Pr. dosis anvendes 10 mus. 120 minutter efter indgivelsen af undersøgelsesstoffet udsættes musene for chok ved hjælp af på hornhuden pålagte elektroder med en vekselstrøm på 20 50 Hz, 16 mA i 0,2 sek. Denne behandling fremkalder tonisk strækkrampe af bagpoterne, hvilken bedømmes som signifikant, når den mindst varer i 4 sekunder.

Ved interpolation findes DE_{50} , dvs. den dosis af undersøgsstoffet i mg pr. kg kropsvægt, hvilken hos 50% af forsøgsdyrene forhindrer den signifikante toniske strækkrampe.

5 Forsøgsresultater

Stof	Strykninkrampetest	Elektrochoktest
	DE_{50} i mg/kg mus	DE_{50} i mg/kg mus
	per os	per os
I	0,2	0,5
10 II	0,5	0,94

Den omhandlede forbindelse I viser en betydeligt stærkere antikonvulsiv virkning end forbindelsen II ved begge forsøg. Sammenligningen af den omhandlede forbindelse I med den kendte forbindelse II viser især, at erstatningen af 15 methylgruppen med en methoxymethylgruppe i 1-stilling fører til en tydelig virkningsforøgelse.

De efterfølgende eksempler illustrerer de omhandlede fremgangsmåder nærmere.

Eksempel 1

20 Til en opløsning af 50,0 g (0,154 mol) 6-phenyl-8-chlor-4H-1,2,4-triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-methanol i 200 ml 85%'s myresyre sætter man 90,0 ml 36%'s vandig formaldehydopløsning og opvarmer blandingen under omrøring i 2 1/2 time til 100°C. Herefter lader man reaktions- 25 opløsningen køle af til stuetemperatur, hholder den på isvand og tilsætter koncentreret vandig natriumhydroxidopløsning, indtil pH-værdien 11 er nået. Det udfældede råprodukt optages i methylenchlorid. Den organiske fase vaskes tre gange med vand og en gang med mættet natrium- 30 chloridopløsning, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Remanensen krystalliseres af ethylacetat og omkrystalliseres en gang. Man får 2-[3-[(dimethylamino)-methyl]-5-(hydroxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlorbenzophenon med smp. 134-136°C.

Eksempel 2

Til en opløsning af 5,0 g (0,0142 mol) 1-[(dimethylamino)-methyl]-6-phenyl-8-chlor-4H-1,2,4-triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepin i 20 ml 85% 's myresyre sætter man 9,0 ml 35% 's vandig formaldehydopløsning og opvarmer blandingen under omrøring i 2 timer til 100°C. Herefter lader man reaktionsopløsningen køle af til stuetemperatur, hholder den på isvand og tilsætter koncentreret vandig natriumhydroxidopløsning, indtil pH-værdien 11 er nået. Det udfældede råprodukt optages i methylenchlorid. Den organiske fase vaskes fire gange med vand og en gang med mættet natriumchloridopløsning, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Residualen krystalliseres af ethylacetat-ether-petroleumsether. Man får 2-[3,5-bis[(dimethylamino)-methyl]-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlorbenzophenon med smp. 142-143°C.

På analog måde for man ud fra 5 g (0,0134 mol) 1-[(dimethylamino)-methyl]-6-(2-chlorphenyl)-8-chlor-4H-1,2,4-triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepin 2-[3,5-bis[(dimethylamino)-methyl]-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-2',5-dichlorbenzophenon efter kromatografi på 250 g kiselgel med ethylacetat-methanol (7:1) som elueringsmiddel. Smp. 134-140°C (af ethylacetat-petroleumsether); ud fra 5 g (0,0137 mol) 1-[(diethylamino)-methyl]-6-phenyl-8-chlor-4H-1,2,4-triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepin 2-[3-[(diethylamino)-methyl]-5-[(dimethylamino)-methyl]-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlorbenzophenon; ud fra 5 g (0,0140 mol) 1-[(dimethylamino)-methyl]-6-(o-fluorphenyl)-8-chlor-4H-1,2,4-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin 2-[3,5-bis[(dimethylamino)-methyl]-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlor-2'-fluor-benzophenon med smp. 145-147°C.

Fremstillingen af udgangsstofferne er beskrevet i tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.201.210.

Eksempel 3

Til en opløsning af 5,0 g (0,0148 mol) 1-(methoxymethyl)-6-phenyl-8-chlor-4H-1,2,4-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin i 20 ml 85%'s myresyre sætter man 9,0 ml 36%'s vandig formaldehydopløsning og opvarmer blandingen under omrøring i 2 timer til 100°C. Herefter lader man reaktionsopløsningen køle af til stuetemperatur, hældes på isvand og tilsætter koncentreret vandig natriumhydroxidopløsning, indtil pH-værdien 11 er nået. Det udfældede råprodukt optages i methylenchlorid. Den organiske fase vaskes tre gange med vand og en gang med mættet natriumchloridopløsning, tørres over natriumsulfat og indampes i vakuum. Residualen krystalliseres af ethylacetat-petroleumseter. Man får 2-[3-[(dimethylamino)-methyl]-5-methoxymethyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlor-benzophenon med smp. 135-137°C.

Eksempel 4

Til en opløsning af 3,5 g (0,00904 mol) 1-(ethoxymethyl)-8-chlor-6-(2-chlorphenyl)-4H-1,2,4-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin i 15 ml myresyre sætter man 6,7 ml 35%'s vandig formaldehydopløsning og opvarmer blandingen under omrøring i 40 minutter til 100°C. Herefter lader man reaktionsopløsningen køle af til stuetemperatur, hældes på isvand og neutraliseres med koncentreret, overskydende vandig ammoniakopløsning. Herefter ekstraheres med ethylacetat, og den organiske fase skilles fra. Man vasker den med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddamper. Den tilbageblevne gule olie kromatograferes på 250 g kiselgel (0,063-0,2 mm kornstørrelse) med ethylacetat-isopropanol (7:2) som elueringsmiddel. De ensartede fraktioner forenes og indampes, og indampningsresten krystalliseres af ethylacetat-petroleumseter. Man får 0,83 g 2-[3-[(dimethylamino)-methyl]-5-(ethoxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-2',5-dichlorbenzophenon med smp. 84-90°C. (21,2%).

Eksempel 5

Til en opløsning af 5,0 g (0,0144 mol) 6-(2-fluorphenyl)-
8-chlor-4H-1,2,4-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-
methanol i 21 ml 85% 's myresyre sætter man 9,5 ml 36% 's
5 vandig formaldehydopløsning og opvarmer blandingen under
omrøring i 40 minutter til 100°C. Herefter lader man reak-
tionsopløsningen køle af til 25°C, hældes den på isvand
og neutraliseres med koncentreret vandig ammoniakopløs-
ning. Herefter ekstraheres med ethylacetat, og den organiske
10 fase skilles fra. Man vasker den med mættet vandig natrium-
chloridopløsning, tørrer den over magnesiumsulfat og ind-
damper den. Den tilbageblevne olie kromatograferes på
240 g kiselgel med ethylacetat-isopropanol som eluerings-
middel. De ensartede fraktioner forenes og inddampes, og
15 inddampningsresten krystalliseres af ethylacetat-petro-
leumseter. Man får 2-[3-[(dimethylamino)-methyl]-5-
(hydroxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlor-2'-fluor-
benzophenon med smp. 99-104°C.

På analog måde får man ud fra 5 g (0,0139 mol) 6-(2-
20 chlorphenyl)-8-chlor-4H-1,2,4-triazolo[4,3-a][1,4]benzodi-
azepin-1-methanol 2-[3-[(dimethylamino)-methyl]-5-(hydroxy-
methyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-2',5-dichlorbenzophenon
med smp. 134-135°C af et ethylacetat-petroleumseter, ef-
ter kromatografi som ovenfor.

25 Fremstillingen af udgangsstofferne er beskrevet i tysk
offentliggørelsesskrift nr. 2.156.472.

Eksempel 6

Til en opløsning af 4,0 g (0,01 mol) 2-[3,5-bis[(dimethyl-
amino)-methyl]-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlorbenzhydrol
30 i 400 ml acetone sættes ved 25°C under omrøring dråbe-
vis 2,50 ml (svarende til 0,0067 mol chromtrioxid) oxid-
ationsopløsning ifølge Jones (fremstilling af 250 ml ved
opløsning af 66,8 g chromtrioxid i 57,5 ml koncentreret
svovlsyre og suppleret med vand til 250 ml). Reaktions-

blandingen, der gradvis antager en grøn farve, omrøres i 18 timer ved 25°C og inddampes derpå i vakuum til 100 ml. Nu tilsætter man is og mættet natriumcarbonatopløsning, indtil pH-værdien 10 er nået, og ekstraherer med ethylacetat. Den organiske fase vaskes to gange med vand og en gang med mættet natriumchloridopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Man filtrerer tørringsmidlet fra og inddamper filtratet. Remanensen krystalliseres af ethylacetat-petroleumsether, og man får 2-[3,5-bis-[(dimethylamino)-methyl]-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlor-benzophenon med smp. 142-143°C.

Analogt får man 2-[3-(dimethylamino)-methyl-5-(hydroxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-2',5-dichlorbenzophenon med smp. 134-135°C.

15 Udgangsstoffet fremstilles som følger:

a) Til en opløsning af 2,0 g (0,005 mol) 2-[3,5-bis-[(dimethylamino)-methyl]-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlorbenzophenon i 20 ml methanol sætter man en suspension af 0,193 g natriumborhydrid i 2,0 ml vand og omrører blandingen i 2 timer ved 25°C. Derpå sættes vand til blandingen, og den ekstraheres med ethylacetat. Man skiller den organiske fase fra, vasker den med mættet natriumchloridopløsning og inddamper den. Inddampningsresten krystalliseres af ethylacetat-petroleumsether. Man får 2-[3,5-bis-[(dimethylamino)-methyl]-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlorbenzohydrol med smp. 172-173°C.

Analogt får man 2-[3-(dimethylamino)-methyl-5-(hydroxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-2',5-dichlorbenzohydrol med smp. 178-182°C.

30

Eksempel 7

Til en opløsning af 8,7 g (0,0295 mol) 6-phenyl-8-chlor-4H-1,2,4-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin i 35 ml 85%'s myresyre sætter man 16 ml 35%'s vandig formaldehydopløs-

ning og opvarmer blandingen under omrøring i 2 timer til 100°C. Derefter lader man reaktionsopløsningen køle af til 25°C, hælder den på en blanding af is og overskydende vandig ammoniakopløsning og ekstraherer med methylenchlorid. Den organiske fase skilles fra, vaskes med vand og mættet natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes. Den tilbageblevne brune olie kromatograferes på 400 g kiselgel (0,063-0,2 mm kornstørrelse) med ethylacetat-methanol (20:1) til (4:1) som elueringsmiddel. De første ensartede fraktioner forenes og inddampes, og remanensen krystalliseres af ethylacetat-petroleumsether. Man får 2-[3-[(dimethylamino)-methyl]-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlorbenzophenon med smp. 101-105°C. De næste ensartede fraktioner forenes ligeledes og inddampes, og remanensen krystalliseres af ethylacetat. Man får 2-[3-[(dimethylamino)-methyl]-5-(hydroxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlorbenzophenon med smp. 134-136°C.

Eksempel 8

En blanding af 3,41 g (0,01 mol) 2-[3-[(dimethylamino)-methyl]-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlorbenzophenon (jfr. eksempel 7) og 3,0 g paraformaldehyd i 100 ml xylen opvarmes under nitrogen i 50 minutter til 120°C. Derpå tilsætter man atter 1 g paraformaldehyd og opvarmer i yderligere 45 minutter til 120°C. Derpå inddampes reaktionsblandingen, remanensen optages i methylenchlorid, og der filtreres for at fjerne overskydende paraformaldehyd. Filtratet inddampes, og inddampningsresten kromatograferes på 200 g kiselgel med ethylacetat-methanol (20:1) til (4:1) som elueringsmiddel. De ensartede fraktioner forenes og inddampes, og remanensen krystalliseres af ethylacetat. Man får 2-[3-[(dimethylamino)-methyl]-5-(hydroxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlorbenzophenon med smp. 134-136°C.

Eksempel 9

Til en opløsning af 2,0 g (0,00514 mol) 2-[3-[(dimethylamino)-methyl]-5-(hydroxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlor-2'-fluorbenzophenon i 25 ml chloroform og 1,05 ml triethylamin sætter man under iskøling og omrøring 0,6 ml methansulfonsyrechlorid. Reaktionsblandingen omrøres i 1 time ved 25°C, og derpå tilsættes vand. Man skiller den organiske fase fra, vasker den med 5%'s vandig kaliumhydrogencarbonatopløsning og så med mættet natriumchloridopløsning, tørres den over natriumsulfat og inddamper den. Det tilbageblevne rå 2-[3-[(dimethylamino)-methyl]-5-(methylsulfonyloxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlor-2'-fluorbenzophenon opløses i 10 ml af en ca. 28%'s opløsning af dimethylamin i ethanol og henstilles i 2 timer ved 25°C. Derpå fortynder man reaktionsopløsningen med vand og udryster den med ethylacetat. Den organiske fase skilles fra, vaskes med mættet natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes. To gange krystallisation af inddampningsresten af ethylacetat-petroleumsether giver 2-[3,5-bis[(dimethylamino)-methyl]-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlor-2'-fluorbenzophenon med smp. 145-147°C.

Eksempel 10

2,05 g (0,005 mol) 2-[3-(chlormethyl)-5-(methoxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-2',5-dichlorbenzophenon omrøres med 6 ml 33%'s dimethylamin i 150 ml absolut ethanol i 20 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen fortyndes vand og ekstraheres med methylenchlorid. Derpå isoleres den organiske fase, hvorefter den vaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes. Inddampningsremanensen omkrystalliseres af en blanding af ethylacetat og petroleumsether. Man får 2-[3-[(dimethylamino)-methyl]-5-(methoxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-2',5-dichlorbenzophenon med smp. 97-100°C.

35 Udgangsmaterialet fremstilles på følgende måde:

Til en opløsning af 4,1 g (0,011 mol) 8-chlor-6-(2-chlor-phenyl)-1-methoxymethyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin i 31 ml 6 N saltsyre sættes dråbevis ved 0-5°C i løbet af 30 minutter i en opløsning af 5,15 g (0,0746 mol) natriumnitrit i 20 ml vand. Reaktionsblandingen omrøres i 30 minutter ved 25°C, hvorpå den fortyndes med chloroform. Den organiske fase isoleres, vaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes. Den tilbageblevne gule olie kromatograferes på 170 g kiselgel (kornstørrelse 0,063-0,2 mm) med en blanding af ethylacetat og isopropanol i blandingsforholdet 7:2 som elueringsmiddel. De første fraktioner, som indeholder et stof, inddampes, og remanensen omkrystalliseres fra en blanding af ethylacetat og petroleumsether. Der fås 2,4 g 2-[3-(chlormethyl)-5-(methoxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-2',5-dichlorbenzophenon med smp. 144-146°C. Den anden gruppe ensartede fraktioner, indeholder et stof, sammenblandes ligeledes og inddampes, hvorved man får 2-[3-(hydroxymethyl)-5-(methoxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-2',5-dichlorbenzophenon i form af en rå gul olie.

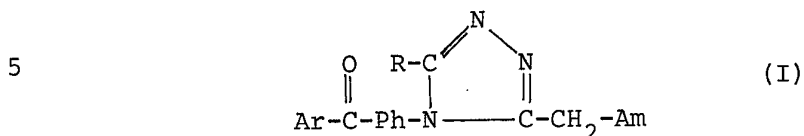
Eksempel 11

Til en opløsning af 52,5 g (0,141 mol) 1-(methoxymethyl)-6-(o-chlorphenyl)-8-chlor-4H-1,2,4-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin i 220 ml 85%'s myresyre sætter man 100 ml 35%'s vandig formaldehydopløsning og opvarmer blandingen under omrøring i 25 minutter til 100°C. Herefter lader man reaktionsopløsningen køle af til 25°C, hældes den på en blanding af is og overskydende vandig ammoniakopløsning og ekstraheres med methylenchlorid. Den organiske fase skilles fra, vaskes med vand og mættet natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes. Inddampningsresten kromatograferes på 900 g kiselgel (0,063-0,2 mm kornstørrelse) med ethylacetat-isopropanol (7:2) til (3:2) som elueringsmiddel. De ensartede fraktioner forenes og inddampes, og inddampningsresten krystalliseres af ethylacetat-petroleumsether. Man får

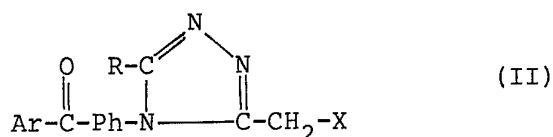
2-[3-(dimethylamino)-methyl-5-(methoxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-2',5-dichlor-benzophenon med smp. 98-101°C.

P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-[(3,5-disubstituerede)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-5-chlor-benzophenoner med formlen



- hvori R er C₁-C₇-alkyl, der er substitueret med hydroxy, C₁-C₇alkoxy eller eventuelt di-C₁-C₇-alkyl-substitueret amino, Ar er eventuelt med 2-stillet Hal substitueret phenyl, idet der ved Hal forstås fluor, chlor eller brom,
- 10 Ph er en 1,2-phenylengruppe, der i para-stilling til den 3,5-disubstituerede 1,2,4-triazol-4-yl-gruppe er substitueret med chlor, og Am er di-C₁-C₇-alkyl-amino, eller salte deraf med uorganiske eller organiske syrer, k e n d e t e g n e t ved, at man
- 15 a) omsætter en forbindelse med formlen



hvori X er en reaktionsdygtig forestret hydroxygruppe, med en forbindelse med formlen



- 20 eller med et derivat af en sekundær amin med formlen III, eller
- b) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvori Am er dimethylamino, omsætter en forbindelse med formlen



