



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 260 496 A5

4(51) C 07 D 249/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 299 088 8

(22) 05.01.87

(44) 28.09.88

(31) 5/86-2

(32) 06.01.86

(33) CH

(71) siehe (73)

(72) Meier, Renè, CH

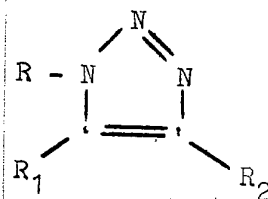
(73) CIBA GEIGY AG, 4002 Basel, CH

(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

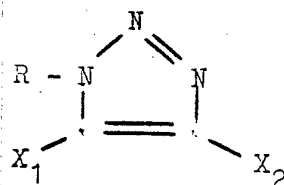
(54) Verfahren zur Herstellung trisubstituierter Triazole

(55) ausgeprägte antikonvulsive Wirksamkeit mit neuartigem Wirkungsspektrum, Anwendung als Arzneimittel

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung trisubstituierter Triazole. Erfindungsgemäß werden Trisubstituierte 1, 2, 3-Triazole der Formel (I), worin R einen aliphatischen Rest bedeutet, R₁ Amino, Carbamoyl, C₁-C₇-Alkylcarbamoyl, Di-C₁-C₇-alkyl-carbamoyl oder C₁-C₇-Alkyl bedeutet und R₂ Carbamoyl, C₁-C₇-Alkylcarbamoyl oder Di-C₁-C₇-alkyl-carbamoyl bedeutet, werden in an sich bekannter Weise hergestellt, z. B. indem man in einer Verbindung der Formel (III) oder einem Salz davon, worin X₁ einen in R₁ überführbaren Rest bedeutet und X₂ einen in R₂ überführbaren Rest oder R₂ bedeutet oder worin X₁ für R₁ steht und X₂ einen in R₂ überführbaren Rest bedeutet, X₁ und/oder X₂ in R₁ bzw. R₂ überführt und gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß oder auf andere Weise erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäß erhältliches Isomerengemisch in die Komponenten auftrennt. Formeln (I) und (III)



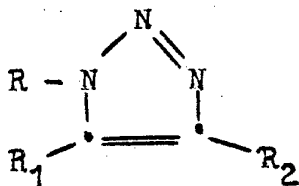
(I),



(III)

Patentansprüche:

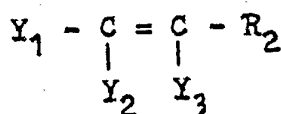
1. Verfahren zur Herstellung von trisubstituierten 1,2,3-Triazolen der Formel



(I),

worin R einen aliphatischen Rest bedeutet, R₁ Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-Alkylamino, Carbamoyl, C₁-C₇-Alkylcarbamoyl, Di-C₁-C₇-alkyl-carbamoyl oder C₁-C₇-Alkyl bedeutet und R₂ Carbanoyl, C₁-C₇-Alkylcarbamoyl oder Di-C₁-C₇-alkyl-carbamoyl bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man

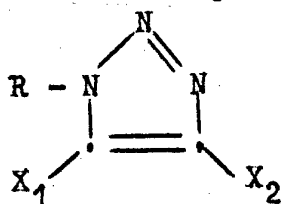
- a) eine Verbindung der Formel R-N₃ (IIa) mit einer Verbindung der Formel



(IIb)

worin Y₁ D₁-C₁-C₄-Alkylamino, Carbamoyl, C₁-C₇-Alkylcarbamoyl, D₁-C₁-C₇-Alkylcarbamoyl oder C₁-C₇-Alkyl bedeutet und Y₂ Hydroxy und Y₃ Wasserstoff bedeutet oder Y₂ und Y₃ gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen, oder worin Y₁ und Y₂ gemeinsam Imino darstellen und Y₃ Wasserstoff ist, oder einem Tautomeren und/oder Salz davon umgesetzt oder

- b) in einer Verbindung der Formel



(III)

oder einem Salz davon, worin X₁ einen in R₁ überführbaren Rest bedeutet und X₂ einen in R₂ überführbaren Rest oder R₂ bedeutet oder worin X₁ für R₁ steht und X₂ einen in R₂ überführbaren Rest oder R₂ bedeutet oder worin X₁ für R₁ steht und X₂ einen in R₂ überführbaren Rest bedeutet, X₁ und/oder X₂ in R₁ bzw. R₂ überführt und gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß oder auf andere Weise erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäß erhältliches Isomerenmisch in die Komponenten auftrennt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man einen Ausgangsstoff der Formel IIb, worin Y₁ Carbamoyl, C₁-C₇-Alkylcarbamoyl, Di-C₁-C₄-Alkylcarbamoyl oder C₁-C₇-Alkyl und Y₂ Hydroxy bedeutet bzw. Y₁ und Y₂ gemeinsam Imino darstellen und Y₃ jeweils Wasserstoff bedeutet, in der tautomeren Keto- bzw. Nitrilform der Formeln Y₁-C(=O)-CH₂-R₂ (IIc) bzw. N≡C-CH₂-R₂ (IId) einsetzt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindung der Formel I, worin R über ein sekundäres C-Atom gebundenes C₅-C₁₀-Alkyl bzw. C₅-C₁₀-Alkenyl, welches eine oder zwei Doppelbindungen aufweist, bedeutet, R₁ Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-Alkylamino, Carbamoyl, C₁-C₄-Alkylcarbamoyl, Di-C₁-C₄-alkyl-carbamoyl oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet und R₂ Carbamoyl, C₁-C₄-Alkylcarbamoyl oder Di-C₁-C₄-alkyl-carbamoyl bedeutet, herstellt.
4. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindung gemäß Anspruch 1 der Formel I, worin R über ein sekundäres C-Atom gebundenes C₅-C₁₀-Alkyl bzw. C₅-C₁₀-Alkenyl, welches eine oder zwei Doppelbindungen aufweist, bedeutet, R₁ Amino, Carbamoyl, C₁-C₄-Alkylcarbamoyl, Di-C₁-C₄-alkyl-carbamoyl oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet und R₂ Carbamoyl, C₁-C₄-Alkylcarbamoyl oder Di-C₁-C₄-alkyl-carbamoyl bedeutet, herstellt.
5. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindung der Formel I, worin R über ein sekundäres C-Atom gebundenes C₅-C₈-Alkyl bzw. C₅-C₈-Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen bedeutet, R₁ Amino, Carbamoyl oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet und R₂ Carbamoyl, C₁-C₄-Alkylcarbamoyl oder Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl bedeutet, herstellt.

6. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindung der Formel I, worin R 1-n-Propyl-n-butyl oder 1-Allyl-3-butenyl bedeutet, R₁ Amino, Carbamoyl oder C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl, bedeutet und R₂ Carbamoyl ist, herstellt.
7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin R₁ Amino und R₂ Carbamoyl ist, herstellt.
8. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 5-Amino-1-(4-heptyl)-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamid herstellt.
9. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 5-Amino-1-(4-heptyl)-1 H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethyramid herstellt.
10. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 5-Amino-1-(4-heptyl)-1 H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuredimethylamid herstellt.
11. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 5-Amino-1-heptyl-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamid herstellt.
12. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 5-Amino-1-(3-pentyl)-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamid herstellt.
13. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 5-Amino-1-(5-nonyl)-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamid herstellt.
14. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 5-Amino-1-(hepta-1,6-dien-4-yl)-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamid herstellt.
15. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 5-Amino-1-(2-propyl)-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamid herstellt.
16. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-(4-Heptyl)-5-methyl-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamid herstellt.
17. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-(4-Heptyl)-1 H-1,2,3-triazol-4,5-biscarboxamid herstellt.
18. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-(4-Heptyl)-5-methylamino-1 H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethyramid herstellt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung trisubstituierter Triazole mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften insbesondere mit ausgeprägter antikonvulsiver Wirksamkeit. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es sind keine Angaben darüber bekannt, welche Verbindungen antikonvulsive Wirkung haben. Es sind auch keine Angaben bekannt über Verfahren zur Herstellung von trisubstituierten Triazolen.

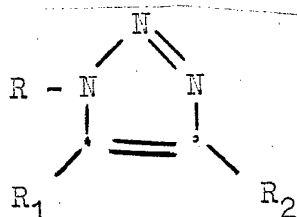
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antikonvulsiver Wirksamkeit.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu deren Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden trisubstituierte 1,2,3-Triazole der Formel



(I),

hergestellt, worin R einen aliphatischen Rest bedeutet, R₁ Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-Alkylamino, Carbamoyl, C₁-C₇-Alkylcarbamoyl, Di-C₁-C₇-alkyl-carbamoyl oder C₁-C₇Alkyl bedeutet und R₂ Carbamoyl, C₁-C₇-Alkylcarbamoyl oder Di-C₁-C₇

alkyl-carbamoyl bedeutet, ihre Herstellung und Verwendung, pharmazeutische Präparate, enthaltend eine Verbindung der Formel I, und deren Herstellung.

Ein aliphatischer Rest R steht insbesondere für C₁-C₁₀-Alkyl oder C₃-C₁₀-Alkenyl, welches vorzugsweise eine oder zwei, in erster Linie isolierte, Doppelbindungen aufweist. Derartige Reste sind in erster Linie über ein sekundäres C-Atom gebunden. C₃-C₁₀-Alkenyl weist die Doppelbindung vorzugsweise in höherer als der 1-Stellung auf.

Die vor- und nachstehend verwendeten Allgemeindefinitionen haben, sofern nicht abweichend definiert, in erster Linie die folgenden Bedeutungen:

C₁-C₄-Alkylamino ist z. B. Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylamino.

Di-C₁-C₄-Alkylamino ist z. B. Dimethylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Diäthylamino oder N-Methyl-N-propyl-amino.

C₁-C₇-Alkylcarbamoyl ist vorzugsweise C₁-C₄-Alkylcarbamoyl, z. B. N-Methyl-, N-Ethyl-, N-Propyl-, N-Isopropyl oder N-Butylcarbamoyl kann aber auch N-Isobutyl-, N-sek. Butyl- oder N-tert. Butylcarbamoyl oder eine N-Pentyl-, N-Hexyl- oder N-Heptylcarbamoylgruppe sein.

Di-C₁-C₇-Alkylcarbamoyl ist vorzugsweise Di-C₁-C₄-Alkylcarbamoyl, z. B. N,N-Dimethyl-, N,N-Diethyl-, N-Methyl-N-ethyl- oder N-Methyl-N-propylcarbamoyl.

C₁-C₇-Alkyl R ist vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl, z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl oder tert. Butyl, kann aber auch eine Pentyl-, Hexyl- oder Heptylgruppe sein.

C₁-C₁₀-Alkyl R ist z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, tert-Butyl, ein entsprechender Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonyl- oder Decylrest, insbesondere jedoch ein über ein sekundäres C-Atom gebundener C₅-C₁₀-Alkylrest, wie 1-Ethylpropyl (3-Pentyl), 1-Ethyl-n-butyl (3-Hexyl), 1-n-Propyl-n-butyl (4-Heptyl), 1-n-Propyl-n-pentyl (4-Octyl), 1-n-Butyl-n-pentyl (5-Nonyl) oder 1-n-Butyl-n-hexyl (5-Decyl).

C₃-C₁₀-Alkenyl R weist insbesondere eine oder zwei Doppelbindungen auf und ist z. B. 1-Propenyl, Allyl, Methallyl, 1-, 2-, 3-Butenyl, 1,3-Butadienyl, 1-, 2-, 3-, 4-Pentenyl, 1,3-, 2,4-, 1,4-Pentadienyl, ein entsprechender Hexenyl-, Heptenyl-, Octenyl-, Nonenyl- oder Decenylrest, insbesondere über ein sekundäres C-Atom gebundene C₅-C₁₀-Alkenylreste, wie 1-Ethyl-allyl (3-Pent-1-enyl), 1-Vinyl-allyl (3-Penta-1,4-dienyl), 1-Ethyl-2- oder 1-Ethyl-3-butenyl (4-Hex-2-enyl bzw. -1-yl), 1-n-Propyl-allyl (3-Hex-1-enyl), 1-Allyl-2- oder 1-Allyl-3-butenyl (4-Hepta-2,6-dienyl bzw. -1,6-dienyl), 1-n-Propyl-2- oder 1-n-Propyl-3-butenyl (4-Hept-2-enyl bzw. -1-enyl), ferner 2-Butenyl-3-pentenyl (5-Nona-2,7-dienyl) oder 3-Butenyl-4-pentenyl (5-Nona-1,8-dienyl).

Die Erfindung betrifft vorzugsweise die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₁ Amino oder in zweiter Linie C₁-C₄-Alkyl- oder Di-C₁-C₄-Alkylamino und R₂ Carbamoyl ist.

Die neuen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere eine ausgeprägte antikonvulsive Wirksamkeit mit neuartigem Wirkungsspektrum. Die ausgezeichnete antikonvulsive Wirksamkeit der erfindungsgemäß bereitgestellten Verbindungen zeigt sich insbesondere an Primaten. So bewirkt 5-Amino-1-(4-heptyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid in Tagesdosen von 50 mg/kg p. o. über die gesamte 15-tägige Behandlungsdauer eine starke Abnahme sowohl der Anzahl als auch der Intensität der durch Aluminiumoxidimplantation erzeugten fokalen Konvulsionen des Rhesusaffen. Das neuartige Wirkungsspektrum der erfindungsgemäßen Verbindungen kann beispielsweise durch ihr Verhalten in den nachstehenden pharmakologischen und biochemischen Epilepsiemodellen charakterisiert werden:

- 1) Schutzwirkung gegen Elektroschock-induzierte Konvulsionen (Maus, Ratte): deutliche Aktivität in Dosen ab etwa 30 mg/kg p. o., für z. B. 5-Amino-1-(4-hexyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid ED₅₀ = 100 mg/kg p. o. (Maus) bzw. 50 mg/kg p. o. (Ratte);
- 2) Metrazol-Antagonismus an der Maus: deutliche Aktivität in Dosen von etwa 30 bis 600 mg/kg p. o., für z. B. 5-Amino-1-(4-hexyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid ED₅₀ = 210 mg/kg p. o.;
- 3) Schutzwirkung gegen Picrotoxin-induzierte Konvulsionen (Maus): keine oder nur sehr schwache Aktivität, für z. B. 5-Amino-1-(4-hexyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid in Dosen bis einschließlich 300 mg/kg p. o. keine Wirkung feststellbar;
- 4) Schutzwirkung gegen experimentellen Strychninkrampf (Maus): deutliche Aktivität, für z. B. 5-Amino-1-(4-hexyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid ED₅₀ = 300 mg/kg p. o.;
- 5) Einfluß auf die γ -Aminobuttersäure-(GABA)-Umsatzgeschwindigkeit und Konzentration an Nervenfasern (Mäusehirn): dosisabhängige Reduktion der GABA-Umsatzgeschwindigkeit, dabei bleibt die GABA-Konzentration unverändert, d. h. Wirkung auf die GABA-Neurotransmission und kein nachweisbarer Einfluß auf den GABA-Katabolismus;
- 6) Kindling-Epilepsiemodell (Ratte): die Entwicklung sowohl der Nachentladung als auch der Symptomatologie wird stark verlangsamt.

Auf Grund der vorstehenden Befunde, insbesondere in den biochemischen Modellen 5) und 6), wird angenommen, daß die erfindungsgemäß bereitgestellten Verbindungen eine ausgeprägte günstige Wirkung auf die GABA-Neurotransmission besitzen, ohne den GABA-Katabolismus nennenswert zu beeinflussen. Deswegen und wegen ihrer ausgezeichneten antikonvulsiven Wirkung an Primaten und Nagetieren werden die Verbindungen der Formel I als zur Behandlung verschiedenartigster Epilepsietypen, insbesondere des fokalen Formenkreises, deren Therapie bislang noch als besonders problematisch gilt, als vorzüglich geeignet angesehen. Sie können dementsprechend als antikonvulsive, beispielsweise antiepileptische, Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R über ein sekundäres C-Atom gebundenes C₅-C₁₀-Alkyl bzw. C₅-C₁₀-Alkenyl, welches eine oder zwei Doppelbindungen aufweist, bedeutet, R₁ Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-Alkylamino, Carbamoyl, C₁-C₄-Alkylcarbamoyl, Di-C₁-C₄-alkyl-carbamoyl oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet und R₂ Carbamoyl, C₁-C₄-Alkylcarbamoyl oder Di-C₁-C₄-alkyl-carbamoyl bedeutet, vorzugsweise solche, in denen R₁ Amino oder in zweiter Linie C₁-C₄-Alkyl- oder Di-C₁-C₄-Alkylamino und R₂ Carbamoyl ist.

Die Erfindung betrifft vor allem Herstellung von Verbindungen der Formel, worin R über ein sekundäres C-Atom gebundenes C₅-C₈-Alkyl bzw. C₅-C₈-Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen bedeutet, R₁ Amino, Carbamoyl oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet und R₂ Carbamoyl, C₁-C₄-Alkylcarbamoyl oder Di-C₁-C₄-alkyl-carbamoyl bedeutet, vorzugsweise solche, in denen R₁ Amino und R₂ Carbamoyl ist.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R 1-n-Propyl-n-butyl oder 1-Allyl-3-butenyl bedeutet, R₁ Amino, Carbamoyl oder C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl, bedeutet und R₂ Carbamoyl ist, vorzugsweise solche, in denen R₁ Amino und R₂ Carbamoyl ist.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R 1-n-Propyl-n-butyl bedeutet, R₁ Amino, Carbamoyl oder Methyl bedeutet und R₂ Carbamoyl ist, vorzugsweise diejenige, in der R₁ Amino ist.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Herstellung der in den Beispielen genannten neuen Verbindungen und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise und ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel R-N₃ (IIa) mit einer Verbindung der Formel



worin Y₁ Di-C₁-C₄-Alkylamino, Carbamoyl, C₁-C₇-Alkylcarbamoyl, D₁-C₁-C₇-Alkylcarbamoyl oder C₁-C₇-Alkyl bedeutet und Y₂ Hydroxy und Y₃ Wasserstoff bedeutet oder Y₂ und Y₃ gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen, oder worin Y₁ und Y₂ gemeinsam Imino darstellen und Y₃ Wasserstoff ist, oder einem Tautomeren und/oder Salz davon umgesetzt oder

b) in einer Verbindung der Formel



oder in einem Salz davon, worin X₁ einen in R₁ überführbaren Rest bedeutet und X₂ einen in R₂ überführbaren Rest oder R₂ bedeutet oder worin X₁ für R₁ steht und X₂ einen in R₂ überführbaren Rest bedeutet, X₁ und/oder X₂ in R₁ bzw. R₂ überführt und gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß oder auf andere Weise erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel II überführt, ein verfahrensgemäß erhältliches Isomergemisch in die Komponenten auf trennt.

Tautomere von Verbindungen der Formel IIb sind beispielsweise Ketotautomere der Formel Y₁-C(=O)-CH₂-R₂ (IIc) von Enolen (IIa; Y₂ = Hydroxy, Y₃ = Wasserstoff) bzw. zu Ketenimininen (IIa; Y₁ + Y₂ = Imino, Y₃ = Wasserstoff) tautomere Nitrile der Formel N≡C-CH₂-R₂ (IId).

Salze von Verbindungen IIb bzw. ihrer Tautomeren sind beispielsweise Metall-, wie Alkalimetall, z. B. Natrium- oder Kaliumsalze derselben.

Ein in R₁ überführbarer Rest X₁ ist beispielsweise durch Solvolyse in Carbamoyl, C₁-C₇-Alkylcarbamoyl oder Di-C₁-C₇-alkylcarbamoyl R₁ überführbares gegebenenfalls funktionell abgewandeltes Carboxy oder geschütztes Amino bzw. C₁-C₄-Alkylamino, während als in R₂ überführbarer Rest X₂ beispielsweise durch Solvolyse in Carbamoyl, C₁-C₇-Alkylcarbamoyl oder Di-C₁-C₇-alkylcarbamoyl überführbares ggf. funktionell abgewandeltes Carboxy in Frage kommt. Derartiges funktionell abgewandeltes Carboxy ist z. B. verestertes Carboxy, wie C₁-C₇-Alkoxy-carbonyl, Cyano, anhydridisiertes Carboxy, wie Halogen-carbonyl, C₁-C₇-Alkanoyloxy-carbonyl oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-oxycarbonyl, oder eine C₁-C₄-Alkoxy-iminomethylgruppe der Formel -C(=NH)-C₁-C₇-Alkoxy.

Geschütztes Amino X₁ bedeutet beispielsweise leicht spaltbares Acylamino, Arylmethylamino, 2-C₃-C₇-Alkenylamino, 1-Acyl-alk-1-enyl-amino, Silylamino oder Azido. Unter Acylamino ist beispielsweise gegebenfalls, z. B. durch Halogen oder Aryl, substituiertes C₁-C₇-Alkanoylamino, wie Formyl-, Acetyl- oder Propionyl-amino, 2-Chlor-, 2-Brom-, 2,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trichloracetylamino, gegebenfalls, z. B. durch Halogen, C₁-C₇-Alkoxy oder Nitro, substituiertes Benzoylamino, wie 4-Chlor-, 4-Methoxy- oder 4-Nitrobenzoylamino, C₁-C₇-Alkoxy-carbonylamino, wie tert-Butyloxycarbonylamino, durch gegebenfalls z. B. C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, Hydroxy, Halogen und/oder Nitro aufweisendes Aryl substituiertes Methoxycarbonylamino, wie gegebenfalls entsprechend substituiertes Benzoyloxycarbonyl-, Di- oder Triphenylmethoxycarbonylamino [z. B. 4-Nitrobenzoyloxycarbonyl-, Benzhydryloxycarbonyl- oder Bis-(4-methoxyphenyl)-methoxycarbonyl-amino], Aroylmethoxycarbonylamino, wie gegebenfalls, z. B. durch Halogen, substituiertes Benzoyloxycarbonylamino [z. B. Phenacyloxycarbonylamino], Halogen-C₂-C₇-alkoxy-carbonylamino, wie 2,2,2-Trichlor-, 2-Brom- oder 2-Iod-ethoxy-carbonylamino, oder 2-(trisubstituiertes Silyl)-ethoxy-carbonylamino, wie 2-Tri-C₁-C₇-alkylsilyl-ethoxy-carbonylamino oder 2-Tri-arylsilyl-ethoxy-carbonylamino [z. B. 2-Trimethylsilyl- oder Tri-phenylsilyl-ethoxy-carbonylamino], zu verstehen. Als Arylmethylamino kommt z. B. Mono-, Di- oder Triphenylmethylamino, und als 2-C₃-C₇-Alkenylamino z. B. Allylamino in Betracht. 1-Acyl-prop-1-enylamino stellt z. B. 1-C₁-C₇-Alkanoyl-prop-1-en-2-ylamino, gegebenfalls, z. B. durch C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, Halogen oder Nitro, substituiertes 1-Benzoyl-prop-1-en-2-ylamino oder 1-C₁-C₇-Alkoxy-carbonyl-prop-1-en-2-ylamino, wie 1-Acetyl-prop-1-en-2-yl- oder 1-Ethoxy-carbonyl-prop-1-en-2-ylamino, dar. Entsprechendes gilt für geschütztes C₁-C₄-Alkylamino X₁.

Bevorzugtes geschütztes Amino ist z. B. C₁-C₇-Alkanoylamino, wie Formyl- oder Acetylamino.

Das Ausgangsmaterial der Formel III, worin X₁ bzw. X₂ z. B. für eine C₁-C₇-Alkoxy-iminomethylgruppe steht, kann z. B. in Form von Säureadditionssalzen mit Säuren, vorliegen, während Ausgangsverbindungen mit sauren Gruppen (X₁ oder X₂ = COOH), Salze mit Basen bilden können. Entsprechende Säuren sind beispielsweise starke anorganische Säuren, wie Mineralsäuren, z. B.

Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Halogenwasserstoffsäuren, mit starken organischen Carbonsäuren, wie C₁-C₇-Alkancarbonsäuren, z. B. Eisessig, wie gegebenfalls ungesättigte Dicarbonsäuren, z. B. Oxal-, Malon-, Malein- oder Fumarsäure, oder wie Hydroxycarbonsäuren, z. B. Weinsäure oder Citronensäure, oder mit Sulfonsäuren, wie Niederalkan- oder gegebenfalls substituierte Benzolsulfonsäure, z. B. Methan- oder p-Toluolsulfonsäure. Geeignete Salze mit Basen sind beispielsweise entsprechende Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, z. B. Natrium-, Kalium- oder Magnesiumsalze, pharmazeutisch verwendbare Übergangsmetallsalze, wie Zink- oder Kupfersalze, oder Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen, wie cyclische Amine, wie Mono-, Di- bzw. Trihydroxy-C₁-C₇-alkylamine, Hydroxy-C₁-C₇-alkyl-C₁-C₇-alkyl-amine oder wie Polyhydroxy-C₁-C₇-alkylamine. Cyclische Amine sind z. B. Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin oder Pyrrolidin. Als Mono-C₁-C₇-alkylamine beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamine in Betracht. Entsprechende Hydroxy-C₁-C₇-alkylamine sind z. B. Mono-, Di- bzw. Triethanolamine, und Hydroxy-C₁-C₇-alkyl-C₁-C₇-alkylamine sind z. B. N,N-Dimethylamino- oder N,N-Diethylaminoethanol, ferner Glucosamin als Polyhydroxy-C₁-C₇-alkylamin.

Die vor- und nachstehend in den Varianten beschriebenen Umsetzungen werden in an sich bekannter Weise durchgeführt, z. B. in Ab- oder üblicher Weise in Anwesenheit eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches derselben, wobei man je nach Bedarf unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, z. B. in einem Temperaturbereich von etwa -10° bis zur Siedetemperatur des Reaktionsmediums, vorzugsweise von etwa -10° bis etwa 150°C, und, falls

erforderlich, in einem geschlossenen Gefäß, unter Druck, in einer Inertgasatmosphäre und/oder unter wasserfreien Bedingungen arbeitet.

Werden bei den vor- und nachstehend beschriebenen Umsetzungen beispielsweise Basen verwendet, so kommen, sofern nicht abweichend aufgeführt, beispielsweise Alkalimetallhydroxide, -hydride, -amide, -alkanolate, -carbonate, -triphenylmethyle, -di-C₁-C₇-alkylamide, -amino-C₁-C₇-alkylamide oder -C₁-C₇-alkylsilylamide, Naphthalinamine, C₁-C₇-Alkylamine, basische Heterocyklen, Ammoniumhydroxide sowie carbocyclische Amine in Frage. Beispielhaft seien Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, -hydrid, -amid, -ethylat, Kalium-tert-butylat, -carbonat, Lithiumtriphenylmethyld, -diisopropylamid, Kalium-3-(aminopropyl)-amid, -bis-(trimethylsilyl)-amid, Dimethyl-aminonaphthalin, Di- oder Triethylamin, Pyridin, Benzyl-trimethylammoniumhydroxid, 1,5-Diaza-bicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) sowie 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) genannt.

Werden bei den vor- und nachstehend beschriebenen Umsetzungen beispielsweise Säuren verwendet, so kommen, sofern nicht abweichend definiert, beispielsweise anorganische Säuren, wie Mineralsäuren, z. B. Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Halogenwasserstoffsäuren, organische Carbonsäuren, wie Niederalkancarbonsäuren, z. B. Eisessig, wie gegebenenfalls ungesättigte Dicarbonsäuren, z. B. Oxal-, Malon-, Malein- oder Fumarsäure, oder wie Hydroxycarbonsäuren, z. B. Weinsäure oder Citronensäure, oder Sulfonsäuren, wie C₁-C₇-Alkan- oder gegebenenfalls substituierte Benzolsulfonsäure, z. B. Methan- oder p-Toluolsulfonsäure, in Betracht.

Variante a):

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel IIa mit Verbindungen der Formel IIb (Y₁ = Di-C₁-C₄-Alkylamino, Carbamoyl, C₁-C₇-Alkylcarbamoyl, Di-C₁-C₇-alkylcarbamoyl oder C₁-C₇-Alkyl, Y₂ = Hydroxy bzw. Y₁ + Y₂ = Imino, Y₃ jeweils = Wasserstoff) bzw. der Tautomeren der Formeln IIc bzw. II d wird vorteilhaft in Gegenwart einer der vorstehend aufgeführten Basen, beispielsweise eines Alkalimetallalkoholats, z. B. Natriumethylat oder Kalium-tert-butylat, durchgeführt. In einer bevorzugten Ausführungsform wird als Reaktionsmedium Dimethylsulfoxid verwendet.

Bei der Reaktion mit Verbindungen der Formel IIc gelangt man bevorzugt zu solchen Verbindungen der Formel I, worin R₁ C₁-C₇-Alkyl bedeutet, während bei Verwendung von Verbindungen der Formel II d Verbindungen der Formel I erhalten werden, worin R₁ Amino bedeutet.

Die Ausgangsstoffe der Formel IIa können beispielsweise hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel R-Hal (IIe; Hal = Halogen, z. B. Chlor, Brom oder Jod) mit Stickstoffwasserstoffsäure oder einem Salz davon, z. B. mit Natriumazid. Ausgangsstoffe der Formeln IIb, IIc und II d sind bekannt.

Variante b):

Die solvolytische Überführung von X₁ bzw. X₂ in R₁ bzw. R₂ erfolgt in an sich bekannter Weise durch Hydrolyse, Ammonolyse oder Aminolyse mit einem C₁-C₇-Alkyl- oder Di-C₁-C₇-alkylamin. Die Solvolyse wird erforderlichenfalls in Gegenwart einer der vorstehend aufgeführten Säure oder Base, ferner gegebenenfalls mit Hilfe eines Dehydratisierungsmittels, durchgeführt werden.

Dehydratisierungsmittel sind beispielsweise Säureanhydride, wie Phosphorpentoxid, Acetylchlorid oder dergleichen, oder Carbodiimide, wie Dicyclohexylcarbodiimid.

So kann beispielsweise Cyano X₁ bzw. X₂ durch Hydrolyse in Carbamoyl übergeführt werden, während die Ammonolyse bzw. Aminolyse von verestertem oder anhydridisiertem Carboxy X₁ bzw. X₂ zu entsprechendem gegebenenfalls substituiertem Carbamoyl führt. Ferner kann durch Behandlung mit einem Dehydratisierungsmittel, wie Phosphorpentoxid, Ammoniumcarboxylat X₁ bzw. X₂ zu Carbamoyl dehydratisiert und die C₁-C₇-Alkoxy-iminomethylgruppe X₁ bzw. X₂, welche vorzugsweise durch Alkoholyse von Cyano in situ erhalten werden kann, unter den Reaktionsbedingungen oder durch Erwärmen in Carbamoyl bzw. C₁-C₇-Alkylcarbamoyl übergeführt werden. Ebenso kann die Überführung von Carboxy bzw. aktiviertem Carboxy in gegebenenfalls entsprechend substituiertes Carbamoyl durch Amidierung erfolgen. Die verfahrensgemäße Amidierung wird erforderlichenfalls in Gegenwart eines, insbesondere basischen, Kondensationsmittels ausgeführt, wobei als Basen in erster Linie die dem gewünschten gegebenenfalls substituierten Carbamoyl entsprechenden Amine bzw. Ammoniak, ferner die vorstehend genannten Basen unterstützend verwendet werden. Den Kondensationsmitteln zuzurechnen sind z. B. die bei der Bildung von Amidbindungen üblichen Dehydratisierungsmittel, die insbesondere verwendet werden, wenn X₁ bzw. X₂ Carboxy bedeuten. Dabei können beispielsweise in situ aktivierte Carboxyderivate, insbesondere aktivierte Ester bzw. Anhydride, z. B. der vorstehend aufgeführten Art, gebildet werden. Dehydratisierungsmittel sind beispielsweise Carbodiimide, z. B. N,N'-Diniederalkyl- oder N,N'-Dicycloalkyl-carbodiimid, wie N,N'-Diethyl-, N,N'-Diisopropyl- oder N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid, vorteilhaft unter Zusatz von N-Hydroxysuccinimid oder gegebenenfalls, z. B. durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy, substituiertes 1-Hydroxy-benzotriazol oder N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboxamid, N,N'-Diimidazolcarbonyl, eine geeignete Phosphoryl- bzw. Phosphinverbindung z. B. Diethylphosphonylcyanid, oder Diphenylphosphonylazid, ein 1-C₁-C₇-Alkyl-2-halogen-pyridiniumhalogenid, z. B. 1-Methyl-2-chlor-pyridiniumiodid, oder 1,1'-(Carbonyldioxy)-bisbenzotriazol.

Die Freisetzung der Amino- bzw. C₁-C₄-Alkylaminogruppe erfolgt je nach Art der Aminoschutzgruppe in an sich bekannter Weise, z. B. durch Solvolyse, wie Hydrolyse, Acidolyse, durch Reduktion, z. B. durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators oder mittels eines Reduktionssystems aus Metall und protonenabspaltendem Mittel, wobei je nach Art der Schutzgruppen verschiedenartige (auch andersartige) sowie selektive Abspaltmethoden angewendet werden können.

So kann beispielsweise gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₇-Alkanoyl-, gegebenenfalls substituierte Benzoyl- oder C₁-C₇-Alkoxy-carbonylreste durch Hydrolyse, vorzugsweise in Gegenwart einer Base und 1-C₁-C₇-Alkanoyl- bzw. 1-C₁-C₇-Alkoxy-carbonyl-prop-1-en-2-ylreste durch säurekatalysierte Hydrolyse abgespalten werden.

Entsprechende bevorzugte Reste sind beispielweise Formyl, Acetyl, 2-Brom-, 2-Jod-, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Ethoxycarbonyl, 1-Acetyl-prop-1-en-2-yl oder 1-Ethoxy-prop-1-en-2-yl.

Die Hydrolyse erfolgt in an sich bekannter Weise mit Hilfe von Wasser, wobei vorteilhaft in Gegenwart einer die Hydrolyse unterstützenden Säure oder Base, gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels oder Verdünnungsmittels und/oder unter Kühlen oder Erwärmen gearbeitet wird.

Als Säuren eignen sich beispielsweise die vorstehend aufgeführten Protonsäuren, während als Basen die vorstehend aufgeführten, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide bzw. -carbonate verwendet werden können, wie Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat.

Durch Acidolyse spaltbare Aminoschutzgruppen sind beispielsweise C_1 - C_7 -Alkoxy-carbonyl, Arylmethoxy-carbonyl, Halogen- C_2 - C_7 -alkoxy-carbonyl, $1-C_1$ - C_7 -Alkanoyl- oder $1-C_1$ - C_7 -Alkoxy-carbonyl-prop-1-en-2-yl, in erster Linie tert-Butyloxy-, Diphenylmethoxy-carbonyl, 1-Acetyl- oder 1-Ethoxy-carbonyl-prop-1-en-2-yl.

Bei der acidolytischen Spaltung werden in der Regel z. B. starke Protonsäuren verwendet, wie Mineralsäuren, z. B. die Halogenwasserstoffsäuren Chlor-, Brom- oder Iodwasserstoffsäure, Perchlorsäure, gegebenenfalls geeignet substituierte C_1 - C_4 -Alkancarbonsäuren, wie Ameisensäure, Eisessig oder Trifluoressigsäure, Sulfonsäuren, wie gegebenenfalls substituierte Phenylsulfonsäuren, z. B. p-Bromphenyl- oder p-Toluolsulfonsäure, oder Gemische derselben, wie Bromwasserstoff/Eisessig-Gemische.

Als hydrogenolytisch spaltbare Aminoschutzgruppen kommen beispielsweise gegebenenfalls substituierte 1-Phenyl- C_1 - C_4 -alkoxy-carbonyl, Arylmethyl oder $2-C_3$ - C_7 -Alkenyl, in erster Linie Benzyl-alkoxy-carbonyl, Benzyl oder Allyl, in Betracht.

Als Hydrierungskatalysatoren kommen z. B. Elemente der VIII. Nebengruppe des Periodensystems der Elemente oder deren Derivate in Betracht, wie Palladium, Platin, Platinoxid, Ruthenium, Rhodium, Tris(triphenylphosphin)-rhodium-I-halogenid, z. B. -chlorid, oder Raney-Nickel, die gegebenenfalls auf einem Trägermaterial, wie Aktivkohle, Alkalimetallcarbonat bzw. -sulfat oder einem Kieselgel, aufgezogen sind.

Als Aminoschutzgruppen, die mittels eines Reduktionssystems aus Metall und protonenabspaltendem Mittel abgespalten werden, sind beispielsweise 1-Phenyl- C_1 - C_4 -alkoxy-carbonyl, Arylmethoxy-carbonyl oder 2-Halogen- C_1 - C_7 -alkoxy-carbonyl, in erster Linie (4-Nitro)-Benzyl-alkoxy-carbonyl, 2-Iod- oder 2,2,2-Trichloroethoxy-carbonyl oder Phenacyloxy-carbonyl, zu nennen. Der Metallbestandteil des metallischen Reduktionssystems ist beispielsweise ein unedles Metall, wie Alkali- oder Erdalkalimetall, z. B. Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium oder Calcium, oder Übergangsmetall, z. B. Zink, Zinn, Eisen oder Titan, während als Protonen-abspaltendes Mittel, z. B. Protonensäuren der vorstehend genannten Art, wie Salz- oder Essigsäure, C_1 - C_7 -Alkanole, wie Ethanol, und/oder Amine bzw. Ammoniak in Frage kommen. Solche Systeme sind beispielsweise Natrium/Ammoniak, Zink/Salz- oder Essigsäure oder Zink/Ethanol.

Gegebenenfalls substituiertes 1-Phenyl- C_1 - C_4 -alkoxy-carbonyl, insbesondere 4-Nitrobenzyl-carbonyl, kann ferner z. B. mit einem Dithionit, wie Natriumdithionit, 1-Aryl-methoxy-carbonyl, insbesondere Phenacyloxy-carbonyl, und 2-Halogen- C_2 - C_7 -alkanoyl z. B. mit Hilfe eines nucleophilen Reagens, wie einem Thiolat, z. B. Natriumthiophenolat, oder Thioharnstoff und Base und sich anschließender Hydrolyse, und $2-C_3$ - C_7 -Alkenyl, insbesondere Allyl oder But-2-enyl, mit Hilfe eines Rhodium(III)halogenids, wie Rhodium(III)chlorid, gespalten werden.

Das Ausgangsmaterial der Formel III kann z. B. in Analogie zur Variante a) hergestellt werden. So geht man beispielsweise von Verbindungen der Formeln $R-N_3$ (IIa) aus und setzt diese mit einer Verbindung der Formel X_1-X-X_2 (IIIa), worin X die Gruppe $-CH_2-CO-$ oder $-C\equiv C-$ bedeutet, z. B. in Gegenwart einer Base, oder mit einer Verbindung der Formel $NC-CH_2-X_2$ (IIIb), z. B. in Gegenwart einer Base, um.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die nach den vorstehenden Verfahrensvarianten erhältlichen neuen Verbindungen.

Eine erfindungsgemäß oder auf andere Weise erhältliche Verbindung der Formel I kann in an sich bekannter Weise in eine andere Verbindung der Formel I umgewandelt werden.

Enthalten die Verbindungen der Formel (I) ungesättigte Reste R, können diese in an sich bekannter Weise in gesättigte Reste überführt werden. So erfolgt beispielsweise die Hydrierung von Mehrfachbindungen durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren, wobei hierfür z. B. Edelmetalle bzw. deren Derivate, z. B. Oxide, geeignet sind, wie Nickel, Raney-Nickel, Palladium, Platinoxid, die gegebenenfalls auf Trägermaterialien, z. B. auf Kohle oder Calciumcarbonat, aufgezogen sein können. Die Hydrierung kann vorzugsweise bei Drucken zwischen 1 und etwa 100at. und bei Temperaturen zwischen etwa $-80^\circ C$ bis etwa $200^\circ C$, vor allem zwischen Raumtemperatur und etwa $100^\circ C$ durchgeführt werden. Die Reaktion erfolgt zweckmäßig in einem Lösungsmittel, wie Wasser, einem C_1 - C_7 -Alkanol, z. B. Ethanol, Isopropanol oder n-Butanol, einem Ether, z. B. Dioxan, oder einer C_1 - C_7 -Alkancarbonsäure, z. B. Essigsäure.

Primäres Amino R_1 sowie primäres Amino als Bestandteil von Carbamoyl R_1 und/oder R_2 kann in Mono- oder Di- C_1 - C_7 -alkylamino übergeführt werden. Die C_1 - C_7 -Alkylierung erfolgt z. B. mit einem reaktiven Ester eines C_1 - C_7 -alkandiol wie einem C_1 - C_7 -Alkylhalogenid, z. B. -bromid oder -iodid, C_1 - C_7 -alkylsulfonat, z. B. -methansulfonat oder -p-toluolsulfonat, oder einem Di- C_1 - C_7 -alkylsulfat, z. B. Dimethylsulfat, vorzugsweise unter basischen Bedingungen, wie in Gegenwart von Natronlauge oder Kalilauge, und vorteilhaft eines Phasentransfer-Katalysators, wie Tetrabutylammoniumbromid oder Benzyltrimethylammoniumchlorid, wobei indes stärker basische Kondensationsmittel, wie Alkalimetallamide, -hydride oder -alkoholate, z. B. Natriumamid, Natriumhydrid oder Natriummethanolat, erforderlich sein können.

Die neuen Verbindungen können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder andere zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschließen.

Die neuen Verbindungen können, je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der möglichen Isomeren oder als Gemische derselben, z. B. je nach der Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome, als reine optische Isomere, wie Antipoden, oder als Isomerengemische, wie Racemate, Diastereoisomerengemische oder Racematgemische, vorliegen.

Erhaltene Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Isomeren oder Racemate getrennt aufgetrennt werden, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation.

Erhaltene Racemate lassen sich ferner nach bekannten Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, Chromatographie an chiralen Adsorbentien, mit Hilfe von geeigneten Mikroorganismen, durch Spaltung mit spezifischen, immobilisierten Enzymen, über die Bildung von Einschlußverbindungen, z. B. unter Verwendung chiraler Kronenether, wobei nur ein Enantiomeres komplexiert wird, oder durch Überführung in diastereomere Salze, z. B. durch Umsetzung eines basischen Endstoffracemats mit einer optisch aktiven Säure, wie Carbonsäure, z. B. Wein- oder Äpfelsäure, oder Sulfonsäure, z. B. Camphersulfonsäure, und Trennung des auf diese Weise erhaltenen Diastereomerengemisches, z. B. auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen das gewünschte Enantiomere durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden kann. Vorteilhaft isoliert man das wirksamere Enantiomere.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Derivates bzw. Salzes und/oder seiner Racemate bzw. Antipoden verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen führen. Neue Ausgangsstoffe, die speziell für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen entwickelt wurden, ihre Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung, wobei die Variablen R , R_1 und R_2 die für die jeweils bevorzugten Verbindungsgruppen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), insbesondere als pharmakologische, in erster Linie antikonvulsiv wirksame, Wirksubstanzen. Dabei kann man sie, vorzugsweise in Form von pharmazeutisch verwendbaren Zubereitungen, in einem Verfahren zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung des tierischen oder menschlichen Körpers, insbesondere als Antikonvulsiva, z. B. zur Behandlung von Epilepsie, verwenden. Die Erfindung betrifft gleichfalls pharmazeutische Präparate, die die erfindungsgemäßen Verbindungen als Wirkstoffe enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten, welche die erfindungsgemäße Verbindung enthalten, handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen ferner rektalen, und parenteralen sowie topischen Verabreichung an Warmblüter(n), wobei der pharmakologische Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten ist. Die tägliche Dosierung des Wirkstoffs hängt von dem Alter und dem individuellen Zustand sowie von der Applikationsweise ab.

Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten z. B. von etwa 10% bis etwa 100%, vorzugsweise von etwa 20% bis etwa 60%, des Wirkstoffs. Erfindungsgemäße pharmazeutische Präparate zur enteralen bzw. parenteralen Verabreichung sind z. B. solche in Dosis-einheitenformen, wie Dragées, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, ferner Ampullen. Diese werden in an sich bekannter Weise, z. B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z. B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z. B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferne Bindemittel, wie Stärkekleister, unter Verwendung von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, Hilfsmittel sind in erster Linie Fließ-, Regulier- und Schmiermittel, z. B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Überzügen versehen, wobei man u. a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemische oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z. B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Stechkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Stechkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z. B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z. B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositorienmasse eignen sich z. B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einem Grundmassenstoff enthalten. Als Grundmassenstoffe kommen z. B. flüssige Triglyceride, Polyethylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

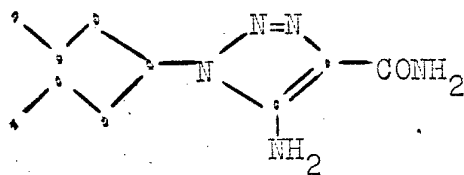
Zur parenteralen Verbindung eignen sich in erster Linie wäßrige Lösungen eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, z. B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z. B. Sesamöl oder synthetische Fettsäureester, z. B. Ethyloleat oder Triglyceride, verwendet oder wäßrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand sowie der Applikationsweise ab. Im Normalfall ist für einen etwa 75 kg schweren Warmblüter bei oraler Applikation eine ungefähre Tagesdosis von etwa 100 mg bis etwa 3000 mg, vorteilhaft in mehreren Teildosen, zu veranschlagen.

Ausführungsbeispiele

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen sind in Celsiusgraden und Druck in Pa angegeben.

Beispiel 1: Zu einer Mischung von 14,1 g (100 mM) 4-Azidoheptan, 12,6 g (150 mM) Cyanacetamid und 50 ml Dimethylsulfoxid gibt man eine warme Lösung von 2,3 g (100 mM) Natrium in 50 ml absolutem Alkohol. Man rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur, verdünnt mit 300 ml Eiswasser und neutralisiert mit konz. Salzsäure. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisation aus Essigester-Toluol erhält man so 5-Amino-1-(4-heptyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid vom Smp. 181–183°C



Beispiel 2: In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man unter Verwendung von Cyanessigsäuremonomethylamid das 5-Amino-1-(4-heptyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylamid vom Smp. 151–153°C.

Beispiel 3: In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man unter Verwendung von Cyanessigsäure-dimethylamid das 5-Amino-1-(4-heptyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-dimethylamid vom Smp. 91–92°C.

Beispiel 4: In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man unter Verwendung von 1-Azidoheptan das 5-Amino-1-(heptyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid vom Smp. 197–198°C.

Beispiel 5: In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man unter Verwendung von 3-Azidopentan das 5-Amino-1-(3-pentyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid vom Smp. 153–155°C.

Beispiel 6: In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man unter Verwendung von 5-Azido-nonan das 5-Amino-1-(5-nonyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid vom Smp. 169–171°C.

Beispiel 7: In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man unter Verwendung von 4-Azido-heptadien-1,6 das 5-Amino-1-(hepta-1,6-dien-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid vom Smp. 140–142°C.

Beispiel 8: In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man unter Verwendung von 2-Azidopropan das 5-Amino-1-(2-propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid vom Smp. 205–207°C.

Beispiel 9: 8,5g (60 mM) 4-Azido-heptan, 5,0g (60 mM) Tetrolsäureamid und 10 ml Dioxan werden bei Badtemperatur 130°C 18 Stunden zum schwachen Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Verdünnen mit 50 ml Wasser saugt man das ausgefallene Produktgemisch ab.

Durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol-Essigester Gemischen erhält man aus der ersten Fraktion das 1-(4-Heptyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid vom Smp. 124–126°C.

Beispiel 10: 225g (1 Mol) 1-(4-Heptyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure, 500 ml Toluol, 262g (2,2 Mol) Thionylchlorid und 1 ml Dimethylformamid werden 5 Stunden am Rückfluß gekocht und dann im Vakuum bei 70°C vollständig eingedampft. Das rohe Säurechlorid löst man in 1 l Cyclohexan und tropft diese Lösung unter gutem Rühren zu 1 l eisgekühltem konzentriertem wässrigem Ammoniak. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen aus Benzol-Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält so das 1-(4-Heptyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid vom Smp. 124–126°C. Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 37g (1,6 Mol) Natrium in 1 l abs. Alkohol gibt man eine Mischung von 208g (1,6 Mol) Acetessigsäureethylester und 113g (0,8 Mol) 4-Azido-heptan und kocht während 48 Stunden am Rückfluß. Dann tropft man 0,8 l 2n wässrige Natronlauge zu und hält weitere 2 Stunden am Rückfluß. Nach Abdestillation von 1 l Alkohol verdünnt man den Rückstand mit 1,5 l Wasser, klärt die Lösung durch Filtration mit Entfärbungskohle und stellt mit 0,4 l konzentrierter Salzsäure sauer. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen bei 80°C erhält man so die 1-(4-Heptyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure vom Smp. 129–131°C.

Beispiel 11: 11,3g (40 mM) 1-(4-Heptyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester löst man in 200 ml 4n-methanolischem Ammoniak und heizt im verschlossenen Gefäß 16 Stunden auf 70°C. Nach Abdampfen des Lösungsmittels kristallisiert man den Rückstand aus Benzol-Petrolether und erhält so das 1-(4-Heptyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-biscarboxamid vom Smp. 133–135°C.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

7,05g (50 mM) 4-Azidoheptan und 7,1g (50 mM) Acetylcyclohexanedicarbonsäuredimethylester werden in 100 ml Benzol 8 Stunden am Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen auf eine Säule mit 150g Kieselgel aufgezogen. Man eluiert mit Benzol-Essigester 4:1 und erhält so den 1-(4-Heptyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester als farblose Flüssigkeit. Er wird ohne weitere Reinigung in der Ammonolyse eingesetzt.

Beispiel 12: 12g (50 mM) 5-Amino-1-(4-heptyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylamid löst man in gemischtem Anhydrid aus 35 ml Acetanhydrid und 35 ml wasserfreier Ameisensäure und läßt 15 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Nach Abdampfen der flüchtigen Teile löst man den Rückstand in 130 ml 1n-Natronlauge und tropft bei Raumtemperatur während 30 Minuten 8,1g (64 mM) Dimethylsulfat zu. Man rührt noch 1 Stunde nach und saugt das ausgefallene Produkt ab. Nach Umkristallisation aus verdünntem Ethanol erhält man das 1-(4-Heptyl)-5-methylamino-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylamid vom Smp. 88–90°C.

Beispiel 13: Tabletten, enthaltend je 50 mg des Wirkstoffs, z. B. 5-Amino-1-(4-heptyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid, können wie folgt hergestellt werden.

Zusammensetzung (10000 Tabletten)

| | |
|-------------------------------|---------|
| Wirkstoff | 500,0 g |
| Lactose | 500,0 g |
| Kartoffelstärke | 352,0 g |
| Gelatine | 8,0 g |
| Talk | 60,0 g |
| Magnesiumstearat | 10,0 g |
| Siliciumdioxid (hochdispers.) | 20,0 g |
| Ethanol | q. s. |

Der Wirkstoff wird mit der Lactose und 292 g Kartoffelstärke vermischt, die Mischung mit einer alkoholischen Lösung der Gelatine befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man den Rest der Kartoffelstärke, den Talk, das Magnesiumstearat und das hochdisperse Siliciumdioxid zu und preßt das Gemisch zu Tabletten von je 145,0 mg Gewicht und 50,0 mg Wirkstoffgehalt, die gewünschtenfalls mit Teilerben zur feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können.

Beispiel 14: Lacktableten, enthaltend je 100 mg des Wirkstoff, z. B. 5-Amino-1-(4-heptyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten)

| | |
|-------------------------------|----------|
| Wirkstoff | 100,00 g |
| Lactose | 100,00 g |
| Maisstärke | 70,00 g |
| Talk | 8,50 g |
| Calciumstearat | 1,50 g |
| Hydroxypropyl-methylcellulose | 2,36 g |
| Schellack | 0,64 g |
| Wasser | q. s. |
| Methylenchlorid | q. s. |

Der Wirkstoff, die Lactose und 40 g der Maisstärke werden gemischt und mit einem Kleister, hergestellt aus 15 g Maisstärke und Wasser (unter Erwärmen) befeuchtet und granuliert. Das Granulat wird getrocknet, der Rest der Maisstärke, der Talk und das Calciumstearat werden zugegeben und mit dem Granulat vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten (Gewicht: 280 mg) verpreßt und diese mit einer Lösung der Hydroxypropylmethylcellulose und des Schellacks in Methylenchlorid lackiert; Endgewicht der Lacktablette: 283 mg.

Beispiel 15: In analoger Weise wie in den Beispielen 13 und 14 beschrieben können auch Tabletten bzw. Lacktableten enthaltend eine andere Verbindung gemäß der Beispiele 1–12 hergestellt werden.