



**NORGE**

**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 139048**

(51) Int. Cl.<sup>2</sup> C 07 D 487/04

(21) Patentsøknad nr. 740833

(22) Inngitt 08.03.74

(23) Løpedag 08.03.74

(41) Alment tilgjengelig fra 10.09.74

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 18.09.78

(30) Prioritet begjært 09.03.73, 04.10.73, 22.11.73, Frankrike, nr. 7308510, 7335522, 7341583

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av analgetisk og/eller antiinflammatorisk virksomme (4H)-5,6-dihydro-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepiner.

(71)(73) Søker/Patenthaver LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE, 115, rue Lacassagne, F-69003 Lyon, Frankrike.

(72) Oppfinner ETIENNE SZARVASI, Charbonnieres-les-Bains, Frankrike.

(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg, Oslo.

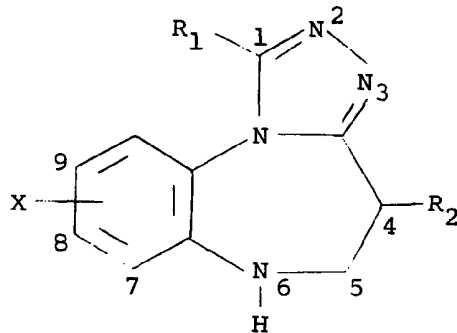
(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Nærværende oppfinnelse vedrører fremstillingen av nye  
(4H)-5,6-dihydro-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepiner.

De ifølge oppfinnelsen fremstilte triazolobenzodiazepiner  
representeres av formelen I

139048

2



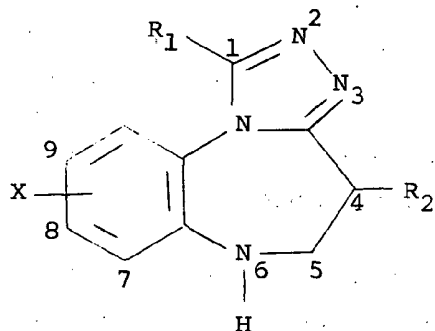
hvor X betegner hydrogen, et halogen i 8- eller 9-  
stilling eller et lavere alkoksyradikal;  
R<sub>1</sub> betegner et fenylnradikal, et fenylnradikal  
substituert med et halogen i para-stilling, et lavere  
alkylradikal i para-stilling eller et lavere alkoksy-  
radikal i para-stilling eller i orto-stilling, naftyl,  
2-furyl eller 2-tienyl;  
R<sub>2</sub> betegner hydrogen eller et lavere alkylradikal.

Visse av disse triazolobenzodiazepiner har kraftig analgetisk  
og/eller antiinflammatorisk aktivitet og kan for eksempel  
anvendes terapeutisk.

Oppfinnelsen vedrører nye (4H)-5,6-dihydro-(4,3-a)-s-triazolo-  
1,5-benzodiazepiner og angår deres fremstilling og anvendelse,  
spesielt som medisiner.

Visse (4,3-a)-s-triazolo-1,4-benzodiazepiner, spesielt slike  
som er substituert med 6-fenyl, er omtalt som å være i besittelse  
av utpreget virkning på sentralnervesystemet. Således  
beskriver J B Hester og hans medarbeidere (J. of med. Chem. 1971,  
p. 1078-1081) en kjemisk serie som er nært beslektet med de  
substituerte 5-fenyl-1,4-benzodiazepiner, som tidligere er  
studert av G A Archer og L H Sternbach (J. Org. Chem. 29, 231,  
1964).

Ifølge nærværende oppfinnelse har man funnet en ny serie, som er (4H)-5,6-dihydro-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepiner, som representeres av den generelle formel I



i hvilken X betegner hydrogen, et halogen i 8- eller 9-stilling, eller et lavere alkoxysradikal;  
 $R_1$  betegner et fenylradikal, et fenylradikal substituert med et halogenatom i para-stilling, et alkylradikal i para-stilling eller et lavere alkoxysradikal i para- eller orto-stilling, naftyl, 2-furyl eller 2-tienyl;  
 $R_2$  er hydrogen eller et lavere alkylradikal.

Ifølge oppfinnelsen er de lavere alkyl- og lavere alkoxysradikaler og halogenatomer fortrinnsvis metyl- og metoksyradikaler henholdsvis klor.

Det er helt uventet funnet at visse substituerte triazolobenzodiazepiner ifølge oppfinnelsen har meget utpreget analgetisk og/eller antiinflammatorisk virkning, mens de mangler all innvirkning på sentralnervesystemet som beroligelsesmiddel. Strukturen hos de nye forbindelser er uvanlig og også overraskende i forbindelse med disse effekter.

Den analgetiske aktivitet hos denne nye serie er strengt forbundet med foranstående struktur hos formel (I).

Hvis man erstatter benzenradikalet i 1-stilling med metyl,

139048

4

4-pyridyl eller bifenyl reduseres den analgetiske aktivitet fullstendig eller for størstedelens vedkommende.

Når  $R_1$  ikke tilsvarer et aromatisk radikal, slik som sykloheksyl eller isopropenyl, eller når substituentene ved fenylringen befinner seg i en annen stilling enn de foran angitte (for eksempel klor i orto-stilling, metyl i orto- eller meta-stilling), er produktene ineffektive som analgetiske eller anti-inflammatoriske midler.

I alminnelighet er, i strukturen hos de mest aktive forbindelser,  $R_2$  et lavere alkylradikal, fortrinnsvis metyl, men i visse tilfeller gir erstatning av metylradikalet med hydrogen forbindelser, hvilke er mer aktive enn de metylerte analoger, men har også høyere giftighet.

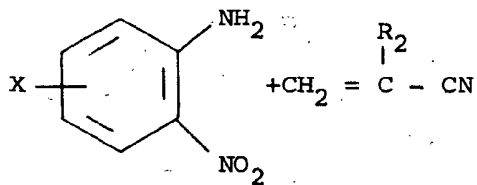
Forbindelsene etter nærværende oppfinnelse er valgt på grunn av deres biologiske aktiviteter ifølge de beskrevne metoder. Erytem fremkalt med ultrafiolett hos marsvin bestemmes ved metoden ifølge C V Winder et al, Arch. Int. Pharmacodyn, 116, 261, 1958). Ödem fremkalt med karagenin bestemmes ved metoden av C A Winter et al - Proc, Soc. Exp. Biol. med. 1962, 111, 544-7. Den analgetiske aktivitet (eddiksyreprøve) bestemmes ved metoden ifølge R Koster - Federation proc. 1959, 18, 412. De anvendte standardmetoder er følgende:

- a) for den analgetiske prøve med eddiksyre: acetylsalicylsyre;
- b) for anti-inflammasjonsprøven karragenin: fenylbutazon

U.V.: acetylsalicylsyre.

Fremgangsmåte for fremstilling av produktene med formel I er beskrevet i følgende tabell:

139048

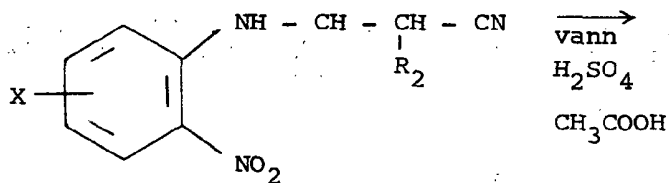


base slik som trimetylbenzyl-  
hydroksyammonium eller kolin

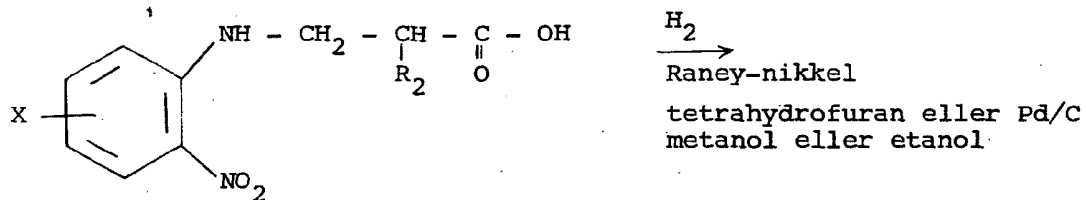
cyklisk eter slik som tetra-  
hydrofuran eller dioksan

eventuelt substituert  
2-nitroanilin

substituert  
akrylnitril

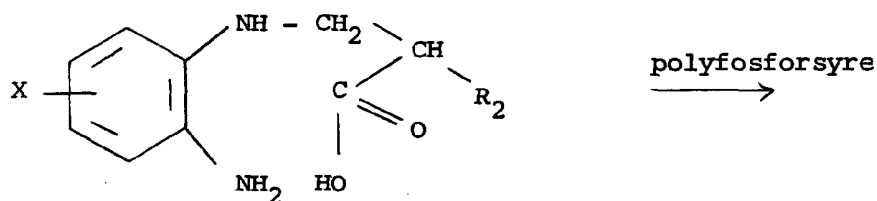


2'-nitro-N-  
(2-cyanoetyl)anilin, substituert i 2-stilling



tetrahydrofuran eller Pd/C  
metanol eller etanol

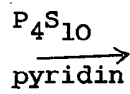
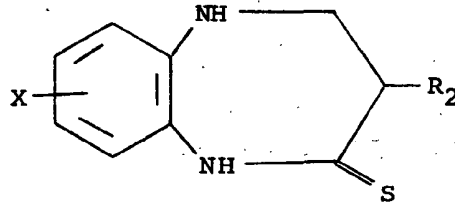
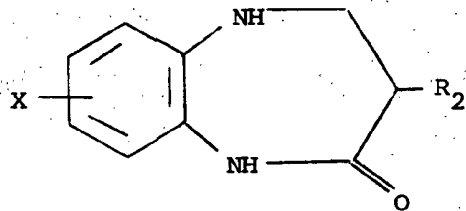
(2'-nitro-anilino)-  
propionsyre substituert i 2-stilling



(2'-amino-anilino)-  
propionsyre substituert i 2-stilling

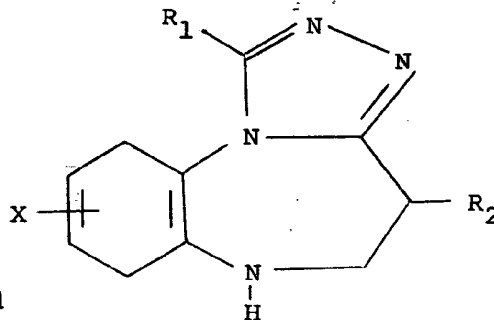
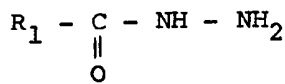
139048

6



substituert (1H)-2,3,4,5-  
 tetrahydro-1,5-benzodiazepin-  
 -2-on

substituert (1H)-2,3,4,5-  
 -tetrahydro-1,5-benzodiazepin-  
 -2-tion



substituert aroylhydrazid  
 Substituentene X, R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> har  
 foran angitte betydning.

I det følgende beskrives oppfinnelsen nærmere ved de følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

a)

4'-klor-2'-nitro-N-(2-metyl-2-cyanoetyl)anilin (formel IV) $C_{10}H_{10}ClN_3O_2$  molvekt 239,64

86,3 g ( $\frac{mol}{2}$ ) 4-klor-2-nitroanilin løses i 270 ml tetrahydrofuran. 67 g (1 mol) metakrylnitril og 16 ml av en 40 %'s oppløsning i metanol av trimetylbenzylhydroksyammonium, som selges under handelsnavnet "Triton B", ble tilsatt. Etter oppvarming under tilbakeløpskjøling 6 timer og deretter fordampning av oppløsningsmidlet ble den faste rest vasket med vann. 109,2 g av et brunt fast stoff, som smeltet ved 76-78°C, ble oppnådd. Det inneholdt fremdeles det fra begynnelsen anvendte anilin. Etter omkrystallisering fra 1100 ml etanol ble det oppnådd, med et utbytte på 79,8 g = 66,6 % (teoretisk utbytte: 120 g), et produkt med et smeltepunkt på 110-111°C. Det ble identifisert ved analyse av dens derivat, slik som det beskrives i følgende eksempel.

b)

2-metyl-(4'-klor-2'-nitroanilin)-propionsyre (formel V) $C_{10}H_{11}ClN_2O_4$  molvekt 258,66

En oppløsning ble fremstilt av 60 ml konsentrert  $H_2SO_4$  i 60 ml vann og 60 ml eddiksyre. Til denne oppløsning ble tilsatt 80 g ( $\frac{mol}{3}$ ) 4'-klor-2'-nitro-N-(2-metyl-2-cyanoetyl)-anilin. Etter oppvarming under tilbakekjøling i 45 minutter ble reaksjonsblandingen helt i vann. Etter hydroekstrahering av det dannede faste stoff ble dette løst i en 10 %'s  $Na_2CO_3$ -oppløsning. Etter filtrering og vasking med etylacetat ble det oppnådd, etter at oppløsningen var surgjort med HCl, 67,4 g av et gult fast stoff. Utbytte 78,2 %, smeltepunkt 162-164°C. Etter omkrystallisering (2 g i 30 ml etanol):  
Smeltepunkt 163-164°C.

Vektanalyse

|          |           |          |            |           |
|----------|-----------|----------|------------|-----------|
| Beregnet | 46,42% C  | 4,29 % H | 13,71 % Cl | 10,83 % N |
| Funnet   | 46,39 % C | 4,30 % H | 13,75 % Cl | 10,82 % N |

139048

8

c)

2-metyl-(2'-amino-4'-kloranilin)propionsyre (formel VI)

$C_{10}H_{13}Cl N_2O_2$                       molvekt 228,67

48 g ( $\frac{mol}{5,36}$ ) 2-metyl-(4'-klor-2'-nitroanilin)propionsyre i 480 ml tetrahydrofuran ble hydrogenert i nærvær av 10 g Raney-nikkel i en 1 liters autoklav,  $H_2$ -trykk i kulde: 135 kg. Trykkfall (beregnet 24,5 kg - virkelig 30 kg). Temperatur 70-90°C. Tid 2,5 timer.

Etter filtrering av katalysatoren og fordampning av oppløsningsmidlet ble det oppnådd 44 g rødaktig brunt fast stoff og dette ble omkrystallisert fra en blanding av alkohol og vann (10:7) i nærvær av avfargningskull. I et utbytte på 33,3 g = 78 % (teoretisk utbytte 42,6 g) ble det oppnådd et produkt med et smeltepunkt på 99-101°C. Etter omkrystallisering to ganger fra en blanding av alkohol og vann var smeltepunktet 117-118°C (lyst produkt).

Vektanalyse

Beregnet    52,52% C    5,73% H    15,51% Cl    12,25% N

Funnet        52,50% C    5,76% H    15,56% Cl    12,23% N

d)

8-klor-3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-on (formel VII)

$C_{10}H_{11} Cl N_2O$                       molvekt 210,65

11,5 g ( $\frac{mol}{20}$ ) 2-metyl-(2'-amino-4'-kloranilin)propionsyre, 140 ml benzen, 10 ml 85% ortofosforsyre og 15,5 g fosforpentoksyd ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 45 minutter. Benzenskiktet ble helt bort, den oljeaktige rest oppløst i vann (utvendig avkjøling), nøytralisasjon ble gjennomført med fortynnet natriumhydroksydoppløsning og det faste materiale ble hydroekstrahert, vasket med vann og tørket. Et beigefarget produkt med et smeltepunkt på 189-191°C ble oppnådd i et utbytte på 9,1 g = 86,6% (teoretisk utbytte: 10,5 g). Etter omkrystallisering (fra 240 ml etylacetat) ble oppnådd et hvitt produkt, smeltepunkt = 195-196°C.

Vektanalyse

|          |          |         |           |          |
|----------|----------|---------|-----------|----------|
| Beregnet | 57,01% C | 5,26% H | 16,83% Cl | 13,30% N |
| Funnet   | 56,99% C | 5,25% H | 16,85% Cl | 13,28% N |

e)

8-klor-3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion (formel VIII)C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>Cl N<sub>2</sub>S molvekt 226,72

10,5 g ( $\frac{\text{mol}}{20}$ ) 8-klor-3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-on ble oppløst i 50 ml pyridin. 4,1 g ( $\frac{\text{mol}}{100,8}$ ) P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> ble tilsatt (eksotermisk reaksjon; temperatur fra 28 til 40°C). Etter oppvarming under tilbakeløpskjøling i 40 minutter (fravær av CO ble fastslått ved spektroskopi), ble blandingen helt i isvann, hydroekstrahert, vasket med vann og tørket. Et gult produkt ble oppnådd i et utbytte på 9,5 g = 84% (teoretisk utbytte 11,3 g) og et smeltepunkt på 186-189°C.

Etter omkrystallisering (fra 230 ml etanol) ble gule nåler isolert, s.p. = 196-197°C.

Vektanalyse

|          |          |         |           |          |          |
|----------|----------|---------|-----------|----------|----------|
| Beregnet | 52,97% C | 4,89% H | 15,64% Cl | 12,36% N | 14,14% S |
| Funnet   | 52,95% C | 4,86% H | 15,60% Cl | 12,34% N | 14,19% S |

f)

9-klor-(4H)-5,6-dimhydro-4-metyl-1-fenyl-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepin (formel IX)C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl N<sub>4</sub> molvekt 310,77

7,6 g ( $\frac{\text{mol}}{30}$ ) 8-klor-3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion og 5,5 g ( $\frac{\text{mol}}{24,8}$ ) benzoylhydrazid ble oppvarmet under nitrogengass ved en temperatur på 140°C i 10 minutter og 200°C i 15 minutter inntil ikke mere H<sub>2</sub>S ble frigjort og det dannede vann ble fjernet. Den smeltede masse ble vasket med vann opp til 95°C og deretter med heksan. Det hydroekstraherte faste materiale ble vasket med en fortynnet natriumhydroksyd-oppløsning, deretter med vann og med eter og 10 g av et lyst fast stoff ble oppnådd, s.p. 175-190°C. Etter omkrystallisering (fra 100 ml isopropanol + avfargningskull) ble hvite krystaller

oppnådd med et smeltepunkt på 227-228°C i et utbytte på 5,8 g = 56% (teoretiske utbytte 10,3 g). Etter omkrystallisering fra etylacetat var smeltepunktet 228-230°C. Man kan også fremstille dette produkt i oppløsning i 100 ml kokende n-butanol (for de angitte mengder) under en nitrogenatmosfære i ca. 1 time. En annen variant består i oppløsning av de reagerende produkter i en blanding av trimetylbenzen (i hovedsakelig samme volum som tidligere) og oppvarming av blandingen under tilbakeløpskjøling mens trimetylbenzen-vannazeotropen samtidig destillerer av. Destillasjonshastigheten reguleres på en slik måte at operasjonen krever fra 45 minutter til 1 time. Det er fordelaktig å gjennomføre syntesen ved oppvarming av reaksjonsproduktene til 250°C under en nitrogenatmosfære i 45 minutter i en blanding av difenyleter og difenyl. Utbyttene er praktisk talt identiske, hvilken prosess man enn anvender.

#### Vektanalyse

Beregnet 65,70% C 4,87% H 11,41% Cl 18,03% N

Funnet 65,68% C, 4,84% H 11,43% Cl 18,01% N

N.M.R. oppløsningsmiddel: deuterert kloroform (CDCl<sub>3</sub>); indre referens: tetrametylsilan (formel IX a).

6,72 - 6,75 ppm. (d) a<sup>o</sup> 1 aromatisk H

7,1 - 7,2 ppm. (d) c<sup>o</sup> 2 aromatisk H

7,4 - 7,6 ppm. (qs) b<sup>o</sup> 5 aromatisk H

4,3 " bred signal d<sup>o</sup> 1 H undertrykket av D<sub>2</sub>O

3-4 " (m) e + f 3 H

1,4 - 1,6 " (d) g 3 H

Letal dose 50 - LD<sub>50</sub> (mus) (per oralt = P.O.) = 2400 mg/kg.

Eddiksyreprøve. Aktiv dose 50 = AD<sub>50</sub> = 37 mg/kg

#### EKSEMPEL 2

f)

9-klor-(4H)-5,6-dihydro-4-metyl-1-(4'-klorfenyl)-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepin (formel X)

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> molvekt 345,22

Ifølge arbeidsbetingelsene i eksempel 1f) etter trinnene la til le og ved anvendelse av 6,8 g ( $\frac{\text{mol}}{25}$ ) 4-klorbenzoylhydrazid og etter omkrystallisering av råproduktet fra alkohol ble et

hvitt produkt oppnådd i et utbytte på 7,4 = 64% ]teoretisk  
utbytte 11,5 g), med et smeltepunkt på 211-213°C. Etter en  
annen omkrystallisering (isopropanol) var smeltepunkt 213-214°C.

#### Vektanalyse

Beregnet 59,14% C 4,09% H 20,54% Cl 16,23% N  
Funnet 59,06% C 4,30% H 20,53% Cl 16,10% N

#### Dihydroklorid:

$C_{17}H_{16}Cl_4N_4$  molvekt 418,14

3,45 g ( $\frac{mol}{100}$ ) av den forannevnte base ble oppløst i 180 ml abso-  
lutt metanol ved en temperatur på 30°C. Gassformet HCl ble inn-  
ført i denne ved samme temperatur til metningspunktet (4 g).

Kjøleskap. Første utbytte = 0,4 g, s.p. 208-212°C. Ifølge infra-  
rødt spektrum var dette ikke det ventede salt. Moderoppløsning-  
ene, til hvilke eter ble tilsatt, ga et annet utbytte på 3,3 g  
hvitt produkt, s.p. 217-219°C. Utbytte 3,3 g = 78,8% (teoretisk  
utbytte 4,2 g). Etter omkrystallisering fra etanol + diisopro-  
pyleter (2:1) var smeltepunktet 222-224°C. Surhetsgrad (bereg-  
net 267, funnet 257).

#### Vektanalyse

Beregnet 48,83% C 3,86% H 33,92% Cl 13,40% N  
Funnet 48,75% C 3,88% H 33,79% Cl 13,43% N

N.M.R. oppløsningsmiddel: deuterert dimetylsulfoksyd (DMSO)

(formel Xa)

|               |      |                       |               |
|---------------|------|-----------------------|---------------|
| 1,3 - 1,5 ppm | (d)  | $a^{\circ}$           | 3H            |
| 3,3 - 4 ppm   | (m)  | $b^{\circ}+c^{\circ}$ | 3H            |
| 7 ppm         | (d)  | $d^{\circ}$           | 1 aromatisk H |
| 7,6 - 7,9 ppm | (qs) | $e^{\circ}$           | 6 aromatisk H |
| 11,7 ppm      | (s)  | $f^{\circ}+g^{\circ}$ | 3 H           |

undertrykket av  $D_2O$ .

$LD_{50}$  (mus; P.O.) = >3200 mg/kg

Eddiksyreprobe:  $AD_{50}$  = 40 mg/kg

139048

12

EKSEMPEL 3

f)

9-klor-(4H)-5,6-dihydro-4-metyl-1-(o-metoksyfenyl)-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepin (formel XI)

$C_{18}H_{17}ClN_4O$                       molvekt 340,80

Arbeidsbetingelsene i eksempel 1f ble fulgt etter trinnene la til le ved å gå ut fra 11,3 g ( $\frac{mol}{20}$ ) 8-klor-3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion- og 10 g ( $\frac{mol}{16,6}$ ) 2-metoksybenzoylhydrazid. Råproduktet fra rekajsonen ble behandlet slik som i forangående eksempel bortsett fra hva angår vaskingen med heksan, hvilken ble erstattet med benzen. (Det opprinnelige hydrazid hadde god oppløselighet i benzen). I et utbytte av 13,4 g = 78,8 % (teoretisk utbytte 17 g ble et beigefarvet produkt oppnådd med et smeltepunkt på 222-224°C. Etter omkrystallisering (230 ml isopropanol), ble hvite krystaller isolert med et smeltepunkt på 226-227°C.

Vektanalyse

Beregnet 63,43% C 5,03% H 10,41% Cl 16,44% N

Funnet 63,24% C 5,33% H 10,46% Cl 16,46% N

LD<sub>50</sub> (mus: P.O.) = >3200 mg/kg

Eddiksyreprøve: AD<sub>50</sub> = 24 mg/kg

EKSEMPEL 4

f)

9-klor-(4H)-5,6-dihydro-1-(2'-naftyl)-4-metyl-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepin (formel XII)

$C_{21}H_{17}ClN_4$                       molvekt 360,83

11,3 g ( $\frac{mol}{20}$ ) 8-klor-3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion er holdt ved trinnene la til le ble oppløst i 100 ml trimetylbenzen. 11,3 g ( $\frac{mol}{16,5}$ ) 2-naftoylhydrazid ble tilsatt. Oppløsningen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling, mens samtidig azeotropen av trimetylbenzen og vann ble destillert av og deretter trimetylbenzenet selv. Totaltid 45 minutter. Under oppvarming ble en kraftig frigjøring av H<sub>2</sub>S iakktatt. Den faste rest ble dispergert i vann, deretter vasket med natriumhydroksyoppløsning og til slutt med eter. Utbytte 13,2 g = 73,3% (teoretisk utbytte 18 g) av et beigefarvet produkt med et smeltepunkt på 200-202°C. Etter omkrystalliseringen (etanol + avfargningskull)

ble et hvitt produkt med et smeltepunkt på 205-206°C oppnådd, som var hygroskopisk.

#### Vektanalyse

Etter tørking under kraftig vakuum ved 50°C, vekttap = 0,66%.

Beregnet 69,90% C 4,75% H 9,83% Cl 15,53% N

Funnet 69,67% C 5,12% H 9,63% Cl 15,60% N

LD<sub>50</sub> (mus: P.O.) = 3200 mg/kg

Eddiksyreprøve: AD<sub>50</sub> = 67 mg/kg

#### EKSEMPEL 5

f)

9-klor-(4H)-5,6-dihydro-4-metyl-(2'-tienyl)-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepin (formel XIII)

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Cl N<sub>4</sub>S molvekt 316,79

Med anvendelse av arbeidsbetingelsene i eksempel 4 og ved å gå ut fra 7,6 g ( $\frac{\text{mol}}{30}$ ) 8-klor-3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion erholdt ved trinnene la til le og 5,7 g ( $\frac{\text{mol}}{24,8}$ ) N<sup>1</sup>-(2'-tenoyl)hydrazid, ble 7,7 g av et grått produkt oppnådd med et smeltepunkt på 197-199°C. Etter omkrystallisering fra 200 ml etylacetat + avfargningskull ble 5,3 g hvite krystaller isolert med et smeltepunkt på 201-202°C. Utbytte av lyst produkt 5,3 g = 50,4% (teoretiske utbytte 10,5 g), av et hygroskopisk produkt.

#### Vektanalyse

Etter tørking under kraftig vakuum ved 50°C, vekttap = 0,89 %.

Beregnet 56,86% C 4,14% H 11,19% Cl 17,69% N 10,12% S

Funnet 56,89% C 4,30% H 10,98% Cl 17,84% N 10,04% S

Eddiksyreprøve: AD<sub>50</sub> = 93 mg/kg

#### EKSEMPEL 6

9-klor-(4H)-5,6-dihydro-1-(2'-furyl)-4-metyl-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepin (formel XIV)

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Cl N<sub>4</sub>O molvekt 300,73

Ved anvendelse av arbeidsbetingelsene i eksempel 5 og ved å omsette 5,1 g ( $\frac{\text{mol}}{24,6}$ ) 2-furoylhydrazid med produktet fra la til le ble et produkt oppnådd med et smeltepunkt på 192-194°C i et utbytte på 6,3 g = 63% (teoretisk utbytte 10 g). Etter om-

139048

14

krystallisering fra etanol eller etylacetat + avfargningskull ble hvite krystaller isolert med et smeltepunkt på 197-198°C.

Vektanalyse

Beregnet 59,91% C 4,35% H 11,79% Cl 18,63% N

Funnet 59,74% C 4,26% H 11,91% Cl 18,48% N

Eddiksyreprøve: AD<sub>50</sub> = 60 mg/kg

EKSEMPEL 7

a)

5'-klor-2'-nitro-N-(2-metyl-2-cyanoetyl)-anilin (formel XV)

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> molvekt 239,63

48,8 g (0,282 mol) 5-klor-2-nitroanilin ble oppløst i 95 ml tetrahydrofuran og 35 g (0,564 mol) metakrylnitril. Oppløsningen ble oppvarmet til 30°C og 9,9 ml av en 40%'s oppløsning av "Triton B" i metanol ble tilsatt dråpevis. Oppvarming skjedde i 3 timer under tilbakeløpskjøling og deretter ble tetrahydrofuranet fordampet. Den pastalignende rest ble oppløst i varme i 80 ml etanol. Etter oppvarming under tilbakeløpskjøling i 10 minutter fant avkjøling sted over natten i et kjøleskap, produktet ble hydroekstrahert, skylt med isopropanol og deretter med heksan. Etter tørking ble et gult fast stoff samlet opp med et smeltepunkt på 110-111°C i et utbytte på 39,3 g = 58,2%. Teoretisk utbytte 67,5 g. Etter omkrystallisering (etanol) var smeltepunktet uforandret.

Vektanalyse

Beregnet 50,11% C 4,21% H 14,80% Cl 17,54% N

Funnet 50,10% C 4,23% H 14,90% Cl 17,46% N

Infrarødt spektrum

γ NH ved 3370 cm<sup>-1</sup>

γ aromatisk CH ved 3100 cm<sup>-1</sup>

γ CN ved 2245 cm<sup>-1</sup>

b)

2-metyl-(5'-klor-2'-nitroanilin)propionsyre (formel XVI)

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>Cl N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> molvekt 258,66

En blanding av 100 ml vann, 100 ml svovelsyre og 100 ml krySTALLISERBAR eddiksyre ble fremstilt og i denne blanding ble innført 66,4 g (0,277 mol) N-(2-metyl-2-cyanoetyl)-5'-klor-2'-nitroanilin. Oppvarming under tilbakeløpskjøling ble utført ( $\theta \approx 125^{\circ}\text{C}$ ) inntil et fast materiale falt ut ( $\approx 2$  timer). Det faste materiale ble kjølt og helt i isvann og ble deretter hydroekstrahert. Dette faste materiale, vasket med vann, ble oppløst i en natriumkarbonatoppløsning. Alt uoppløselig produkt ble fjernet, eventuelt ved filtrering, og deretter ble surgjøring med konsentrert HCl utført. Et fast stoff falt ut og en ekstrahering med etylacetat ble utført, og det organiske skikt ble vasket med vann og tørket over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Oppløsningsmidlet ble fordampet og et oransjefarvet fast stoff med et smeltepunkt på  $159-160^{\circ}\text{C}$  ble samlet opp i et utbytte på 63,3 g = 88,6%. Teoretisk utbytte 71,5 g. Etter omkrystallisering fra etanol var smeltepunktet uforandret.

#### Vektanalyse

|          |          |         |           |          |
|----------|----------|---------|-----------|----------|
| Beregnet | 46,42% C | 4,29% H | 13,71% Cl | 10,83% N |
| Funnet   | 46,43% C | 4,35% H | 13,71% Cl | 10,86% N |

#### Infrarødt spektrum

|                    |                        |
|--------------------|------------------------|
| $\nu$ NH           | $3370 \text{ cm}^{-1}$ |
| $\nu$ benzenisk CH | $3090 \text{ cm}^{-1}$ |
| $\nu$ CO           | $1710 \text{ cm}^{-1}$ |

c)

#### 2-metyl-(2'-amino-5'-kloranilin)propionsyre (formel XVII) °

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Cl N}_2\text{O}_2$                       molvekt 228,67

Ved anvendelse av en 1 liters autoklav ble 53,4 g (0,206 mol) 2-metyl-(5'-klor-2'-nitroanilin)propionsyre hydrogenert i oppløsning i 500 ml tetrahydrofuran i nærvær av 17 g Raney-nikkel. Hydrogengasstrykk i kville: 120 kg. Temperatur  $60^{\circ}\text{C}$ . Tid 1 time. Trykkfall:

|            |       |   |
|------------|-------|---|
| - beregnet | 32 kg | / |
| - funnet   | 45 kg | . |

139048

16

Katalysatoren ble fjernet ved filtrering. Oppløsningsmidlet ble dampet inn til tørrhet. Resten ble dispergert i eter, hydroekstrahert og tørket og et lyst-beigefarget fast stoff ble oppnådd med et smeltepunkt på 164-165°C og i et utbytte på 39,9 g = 83 %. Teoretiske utbytte 47 g. Etter omkrystallisering fra etanol var smeltepunktet uforandret.

Vektanalyse

|          |          |          |           |          |
|----------|----------|----------|-----------|----------|
| Beregnet | 52,52% C | 5,73% H, | 15,51% Cl | 12,25% N |
| Funnet   | 52,28% C | 6,12% H  | 15,51% Cl | 12,26% N |

Infrarødt spektrum kelat-form

NH ved 3340  $\text{cm}^{-1}$   
+ +  
NH og  $\text{NH}_2$  3000 - 2700  $\text{cm}^{-1}$   
-CO O<sup>-</sup> 1620 - 1580  $\text{cm}^{-1}$

d)

7-klor-3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-on  
formel XVII)

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Cl N}_2\text{O}$  molvekt 210,65

En blanding ble tilberedt av 280 ml tørr benzen, 31 g fosforpentoksyd og 20 ml 85% ortofosforsyre. 22,8 g (0,1 mol) 2-metyl-(2'-amino-5'-kloranilin)propionsyre ble ført inn. Oppvarmning under tilbakeløpskjøling ble utført i løpet av 0,5 timer og benzenet fjernet ved dekantering etter at blandingen var avkjølt. Resten ble tatt opp i vann og gjort alkalisk med 30 % NaOH til pH 7-8.

Den oppnådde felling ble hydroekstrahert, vasket noe med vann og deretter med heksan og tørket. Et gråaktig fast stoff med et smeltepunkt på 163-165°C ble oppnådd i et utbytte på 19,8 g = 94,3 %. Teoretisk utbytte 21 g. Etter omkrystallisering fra etanol var smeltepunktet 165-167°C.

Vektanalyse

|          |          |         |           |          |
|----------|----------|---------|-----------|----------|
| Beregnet | 57,01% C | 5,26% H | 16,83% Cl | 13,30% N |
| Funnet   | 56,93% C | 5,14% H | 16,79% Cl | 13,21% N |

N.M.R. (oppløsningsmiddel: DMSO (formel XVIIIa))

6,5 - 7 ppm (m) = 3 H (a<sup>o</sup>)

5,7 - 6 ppm (bred signal) = 1 H (f)

undertrykket av D<sub>2</sub>O

2,95 - 3,4 ppm (m) = 2 H (c)

2,5 - 2,8 ppm (m) = 1 H (d)

0,95 - 1,1 ppm (d) = 3 H (e)

9,4 ppm s = 1 H (b) undertrykket av D<sub>2</sub>O

#### Infrarødt spektrum

NH amin 3340 cm<sup>-1</sup>

NH amid 3190 cm<sup>-1</sup>

CO ved 1660 cm<sup>-1</sup>

e)

#### 7-klor-3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion (formel XIX)

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>Cl N<sub>2</sub>S      molvekt 226,72

41 g (0,193 mol) 7-klor-3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-on ble oppløst i 194 ml pyridin. 16,2 g (0,038 mol) fosforpentasufid (P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>) ble innført i små porsjoner. Det hele fikk avkjøle seg under tilbakeløp i 40 minutter. Etter avkjøling ble produktet helt i ca. 1 liter av en blanding av vann og is. Et produkt krystalliserte som ble hydroekstrahert og vasket noe med vann og deretter med heksan. Etter tørking ble et gult fast stoff oppnådd med et smeltepunkt på 160-162°C i et utbytte på 32,7 g = 74,4 %. Teoretisk utbutte 44 g. Etter omkrystallisering fra etanol var smeltepunktet uforandret.

#### Vektanalyse

Beregnet 52,97% C   4,89% H   15,64% Cl   12,36% N   14,14% S

Funnet      52,84% C   4,91% H   15,51% Cl   12,43% N   14,00% S

N.M.R. (oppløsningsmiddel: DMSO) (formel XIX a)

6,6 - 7,4 ppm (m) = 3 H (a)

6 ppm (bred signal) = 1 H (e)

undertrykket av D<sub>2</sub>O

2,95 - 3,8 ppm (m) = 3 H (b + c)

1,2 - 1,4 ppm (d) = 3 H (f)

139048

18

11,8 ppm (s) = 1 H (d)  
undertrykket av D<sub>2</sub>O

Infrarødt spektrum

NH (amin) 3360 cm<sup>-1</sup>

NH (tioamid) 3170 med avsetning ved 3110 cm<sup>-1</sup>

f)

8-klor-(4H)-5,6-dihydro-4-metyl-1-fenyl-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepin (formel XX)

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl N<sub>4</sub>                      molvekt 310,77

7,6 g ( $\frac{\text{mol}}{30}$ ) 7-klor-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion og 5,5 g ( $\frac{\text{mol}}{25}$ ) benzoylhydrazid ble oppløst ved 110°C i 120 ml trimetylbenzen. Oppløsningsmidlet og det dannede vann ble destillert i 0,75 timer. De siste spor ble drevet av ved fordampning under vakuum. Kjøling ble utført. Resten ble dispergert i eter, hydroekstrahert, vasket med en forynnet natriumhydroksydoppløsning og deretter med vann. Produktet ble skylt med heksan og deretter med eter og tørket. 8,3 g av et beige-farvet fast stoff med et smeltepunkt på 213-216°C ble oppnådd. Utbytte = 8,3 g = 80% (teoretisk utbytte 10,3 g). Etter omkrySTALLISERING fra etylacetat i nærvær av avfargningskull var smeltepunktet 220-222°C.

Vektanalyse

Beregnet 65,70% C 4,87% H 11,41% Cl 18,03% N

Funnet 65,70% C 4,94% H 11,43% Cl 18,02% N

Infrarødt spektrum

NH 3280 - 3350 cm<sup>-1</sup>

LD<sub>50</sub> (mus (P.O.)) = 2800 mg/kg

Analgetisk prøve med eddiksyre: AD<sub>50</sub> = 8,75 mg/kg

Anti-inflammatorisk prøve: a) karragenin: AD<sub>50</sub> = 62 mg/kg

b) U.V. : minste aktive dose  
75 mg/kg

Antipyretisk prøve: AD<sub>50</sub> = 25,4 mg/kg

EKSEMPEL 8

a)

2-nitro-(2'-metyl-2'-cyanoetyl)-anilin (formel XXI)

69 g ( $\frac{\text{mol}}{2}$ ) o-nitroanilin i oppløsning i 270 ml tetrahydrofuran ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 2 timer med 67 g (1 mol) metakrylnitril og 16 ml av en 40%'s oppløsning av "Triton B" i metanol. Etter fordampning av de flyktige stoffer under vakuum, vasking av resten med vann og deretter ekstrahering med etylacetat og etter fordampning av oppløsningsmidlet ble oppnådd et gult fast stoff med et smeltepunkt på 44-47°C i et utbytte av 51,3 g = 50 % (teoretisk utbytte 102,6 g). Etter omkrystallisering fra isopropanol og deretter fra etanol ble et gult produkt oppnådd med et smeltepunkt på 75-76°C. Infrarødt og N.M.R. spektra stemte overens.

b)

2-metyl-(2'-nitroanilin)propionsyre (formel XXII)

41,2 g ( $\frac{\text{mol}}{5}$ ) 2-nitro-(2'-metyl-2'-cyanoetyl)anilin, 36 ml vann, 36 ml svovelsyre og 36 ml eddiksyre ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 45 minutter. Reaksjonsblandingen ble helt i isvann. Etter hydroekstrahering og vasking, etterfulgt av oppløsning i en  $Na_2CO_3$ -oppløsning ble alkalioppløsningen vasket med etylacetat og deretter ble den surgjort med klorhydrogen-syre. Den dannede felling ble hydroekstrahert. Et gult produkt med et smeltepunkt på 132-133°C ble oppnådd i et utbytte av 31,6 g = 70,5 % (teoretisk utbytte 44,8 g). Etter omkrystallisering fra etanol var smeltepunktet uforandret.

Vektanalyse

|          |          |         |          |
|----------|----------|---------|----------|
| Beregnet | 53,56% C | 5,40% H | 12,50% N |
| Funnet   | 53,39% C | 5,36% H | 12,47% N |

c)

2-metyl-(2'-aminoanilin)propionsyre (formel XXIII)

139048

20

30 g ( $\frac{\text{mol}}{7,45}$ ) 2-metyl-(2'-nitroanilin)propionsyre i oppløsning i 320 ml metanol ble hydrogenert i nærvær av 3 g Pd på karbon til 10 % i en autoklav med en kapasitet på 500 ml. H<sub>2</sub>-trykk i kulde = 105 kp/cm<sup>2</sup>. Temperatur 25-35°C (eksotermisk). Tid 5 minutter. Trykkfall (beregnet): 53 kg

(funnet): 43 kg

Etter avfiltrering av katalysatoren og inndampning av filtratet til tørrhet ble 22 g av et lyst fast stoff isolert med et smeltepunkt på 130-132°C. Utbytte 84,6% (teoretisk utbytte 26 g).

Etter omkrystallisering fra etanol og vann i forholdet 1:1 var smeltepunktet 134-135°C.

#### Vektanalyse

Beregnet 61,83% C 7,26% H 14,43% N

Funnet 61,78% C 7,26% H 14,39% N

d)

3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-on  
(formel XXIV)

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O molvekt 176,21

38,9 g ( $\frac{\text{mol}}{5}$  = 38,84 g) 2-metyl-(2'-aminoanilin)propionsyre fra eksempel 8c ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling med 560 ml benzen, 40 ml 85%'s ortofosforsyre og 62 g fosforpentoksyd. Den vanlige behandling ga 29,8 g beige-farget fast stoff med et smeltepunkt på 196-197°C i et utbytte på 84,6 g (teoretisk utbytte 35,2 g). Etter omkrystallisering fra etanol var smeltepunktet for det resulterende hvite faste stoff 201 til 202°C.

#### Vektanalyse

Beregnet 68,16% C 6,86% H 15,90% N

Funnet 68,28% C 6,73% H 15,89% N

e)

3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion  
(formel XXV)

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S molvekt 192,28

23 g ( $\frac{\text{mol}}{7,7}$ ) 3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-on ble oppløst ved 90°C i 150 ml pyridin. 10,6 g ( $\frac{\text{mol}}{41,6}$ ) fosforpentasulfid ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 40 minutter. Den vanlige behandling ga 18,2 g av et gult fast stoff med et smeltepunkt på 193-195°C i et utbytte på 72,7% (teoretisk utbytte = 24,9 g). Etter omkrystallisering fra etanol var smeltepunktet 194-195°C.

#### Vektanalyse

Beregnet 62,49% C 6,29% H 14,97% N 16,68% S

Funnet 62,50% C 6,19% H 14,59% N 16,65% S

N.M.R. (oppløsningsmiddel: DMSO<sub>d6</sub>)

6,6 - 7,4 ppm (solid) = 4 H a<sup>o</sup>

4,7 - 6,3 ppm (bred signal) = 1 H e<sup>o</sup> (undertrykket av D<sub>2</sub>O)

3,2 - 3,8 ppm (multiplett) = 2 H b<sup>o</sup>

2,8 - 3,1 ppm (multiplett) = 1 H c<sup>o</sup>

1,1 - 1,3 ppm (d) = 3 H f<sup>o</sup>

11,7 ppm (s) = 1 H d<sup>o</sup> (undertrykket av D<sub>2</sub>O)

f)

(4H)-5,6-dihydro-4-metyl-1-fenyl-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepin (formel XXVI)

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub> molvekt 276,33

6,4 g ( $\frac{\text{mol}}{30}$ ) 3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion, 5,5 g ( $\frac{\text{mol}}{24,8}$ ) benzoylhydrazid og 100 ml trimetylbenzen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling mens samtidig oppløsningsmidlet og det ved reaksjonen dannede vann destillerer av. Resten ble vasket med eter, med en natriumhydroksydoppløsning, med vann og deretter tørket. Et beigefarvet produkt med et smeltepunkt på 229-231°C (blir mykt ved 226°C) ble oppnådd i et utbytte på 6,8 g = 73,9% (teoretisk utbytte 9,2 g). Etter omkrystallisering to ganger fra etanol + vann + C var smeltepunktet for det hvite faste stoff 239-240°C.

#### Vektanalyse

Beregnet 73,89% C 5,83% H 20,28% N

Funnet 73,75% C 5,72% H 20,40% N

139048

22

LD<sub>50</sub> (mus: P.O.) = 2400 mg/kg

Analgetisk prøve med eddiksyre: AD<sub>50</sub> = 6 mg/kg

Anti-inflammatorisk prøve med karragenin: AD<sub>30</sub> = 62 mg/kg

Anti-inflammatorisk prøve med ultrafiolett, maksimal aktiv dose: 9 mg/kg.

#### EKSEMPEL 9

(4H)-5,6-dihydro-4-metyl-1-(o-metoksyfenyl)-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepin (formel XXVII)

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O                      molvekt 306,35

Ved anvendelse av betingelsene i eksempel 8 og ved å gå ut fra 6,4 g ( $\frac{\text{mol}}{30}$ ) 3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion erholdt ifølge trinnene 8a til 8e ble et råprodukt oppnådd, som, etter at det ble omkrystallisert fra isopropanol, ga 4,4 g praktisk talt hvite krystaller med et smeltepunkt på 223-225°C. Utbytte 4,4 g = 43,4% (teoretisk utbytte 10,15 g). Etter at produktet igjen ble omkrystallisert fra etanol ble et hvitt produkt oppnådd med et smeltepunkt 228-230°C.

#### Vektanalyse

Beregnet 70,57% C 5,92% H 18,29% N

Funnet 70,53% C 5,76% H 18,38% N

N.M.R. (oppløsningsmiddel: CDCl<sub>3</sub> - deuterert kloroform).

6,8 - 7,8 ppm (m) = 8 H

3,9 - 3,95 ppm (bred) = 1 H e, undertrykket av D<sub>2</sub>O

3,3 - 3,9 ppm (m) = 3 H g + f

3,2 ppm (s) = 3 H b

1,4 - 1,7 ppm (d) = 3 H c

#### Farmakologi

LD<sub>50</sub> (mus: P.O.) = >3200 mg/kg

Analgetisk test (eddiksyre): AD<sub>50</sub> = 14 mg/kg (aktiv dose 50)

Anti-inflammatorisk prøve: karragenin koeffisient = 85

U.V. koeffisient = 40

Det ble fastslått at dette produkt var mere aktivt enn dets analog som ble klorert i 9-stilling slik som tidligere beskrevet.

EKSEMPEL 10

1-fenyl-(4H)-5,6-dihydro-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepin  
(formel XVIII)

$C_{16}H_{14}N_4$  molvekt 262,30

Ifølge eksempel 9, ved å gå ut fra 5,9 g ( $\frac{mol}{30}$ ) (1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion erholdt ifølge trinnene 8a-8e.

Den erholdte rest, dispergert i vann og deretter skylt med heksan, og etter omkrystallisering fra etylacetat (ACOEt), ga 4 g av et hvitt produkt med et smeltepunkt på 175-177°C. Utbytte 4 g = 46% (teoretisk utbytte: 8,74 g). Etter omkrystallisering fra etylacetat var smeltepunktet 183-185°C, farven hvit.

Vektanalyse

Beregnet 73,26% C 5,38% H 21,36% N

Funnet 73,36% C 5,20% H 21,39% N

Infraröd: spaltet NH 3260 - 3290  $cm^{-1}$

Farmakologi

LD<sub>50</sub> (mus: P.O.) = 1200 mg/kg

Analgetisk prøve (eddiksyre): AD<sub>50</sub> = 4 mg/kg

Anti-inflammatorisk prøve: karragenin AD<sub>30</sub> = 62,5 mg/kg

U.V. maksimal aktiv dose: 37,5 mg/kg

Dette produkt var mere aktivt enn dets analog som ble metylert i 4-stilling slik som tidligere beskrevet. På den annen side var den to ganger så giftig.

EKSEMPEL 11

a)

2-nitro-4-metoksy-(2'-metyl-2'-cyanoetyl)-anilin (formel XXXIV)

$C_{11}H_{13}N_3O_3$  molvekt 235,23

84 g ( $\frac{mol}{2}$ ) 2-p.nitroanisidin (også kalt 3-p.nitroanisidin) ble oppløst i svak varme i 370 ml tetrahydrofuran. Til oppløsningen ble tilsatt 67 g (1 mol) metakrylnitril og 16 ml av en 40%'s oppløsning av trimetylbenzylhydroksyammonium, som går under handelsnavnet "Triton B" i metanol. Oppvarming under

139048

24

tilbakeløpskjøling i 3 timer. Etter avkjøling ble produktet krystallisert, blandingen fikk henstå i et kjøleskap over natten. Utbytte 62,9 g = 53,4 % (teoretisk utbytte = 117,6 g), rødt produkt, s.p. 114-115°C. Etter omkrystallisering (etanol+ avfarvningskull), s.p. 116-117°C, oransjefarvet produkt.

N.M.R. (CDCl<sub>3</sub>):

- 1,3 - 1,5 ppm (d) = 3 H (a)
- 2,8 - 3,4 ppm (m) = 1 H (c)
- 3,7 - 3,9 ppm (s) = 3 H (b)
- 3,4 - 3,7 ppm (m) = 2 H (d)
- 6,7 - 7,7 ppm = 3 H (f)
- 7,9 - 8,4 ppm (m) = 1 H (e) undertrykket av D<sub>2</sub>O

b)

2-metyl-(2'-nitro-4'-metoksyanilin)propionsyre (formel XXXIII)

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> molvekt 254,24

47 g ( $\frac{\text{mol}}{5}$ ) 2-nitro-4-metoksy-(2'-metyl-2'-cyanoetyl)-anilin, 36 ml H<sub>2</sub>O, 36 ml eddiksyre og 36 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 25 minutter. Reaksjonsblandingen ble helt i isvann og gjort alkalisk med Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-oppløsning. 4,5 g fast stoff ble fjernet ved filtrering. Oppløsningen ble først vasket med etylacetat og deretter surgjort. De dannede krystaller ble hydroekstrahert. Utbytte 23,8 g = 47,7 % (teoretisk utbytte 50,8 g) av et dyprødt fast stoff med et smeltepunkt på 119-121°C. Etter omkrystallisering (ACOEt + avfarvningskull) = rødt fast stoff, s.p. 124-126°C.

Vektanalyse

|          |          |         |          |
|----------|----------|---------|----------|
| Beregnet | 51,96% C | 5,55% H | 11,02% N |
| Funnet   | 51,85% C | 5,43% H | 10,86% N |

c)

2-metyl-(2'-amino-4'-metoksyanilin)propionsyre (formel XXXII)

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> molvekt 224,26

32,6 g ( $\frac{\text{mol}}{7,8}$ ) 2-metyl-(2'-nitro-4'-metoksyanilin)propionsyre, i oppløsning i 330 ml tetrahydrofuran, ble hydrogenert i nærvær av 20 g Raney-nikkel i en autoklav med en kapasitet på 500 ml.

Hydrogenstrykk i kulde: 150 kp/cm<sup>2</sup>

Temperatur = 70-90°C; tid: 3 timer

Trykkfall beregnet = 68 kg

funnet = 30 kg

Etter filtrering av katalysatoren og fordampning av oppløsningsmidlet ble et amorft, brunt produkt oppnådd, som anvendes slik som i eksempel 28.

d)

3-metyl-8-metoksy-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-on (formel XXXI)

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

molvekt 206,24

Den i eksempel c) beholdte rå 2-metyl-(2'-amino-4'-metoksy-anilin)propionsyre, 296 ml benzen, 21 ml H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> og 33 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 45 minutter. Den vanlige behandling ga 20,6 g beigefarvet fast stoff med et smeltepunkt på 141-143°C. Utbytte = 50 % (teoretisk utbytte = 41,24 g, beregnet på syren). Etter omkrystallisering fra etanol + avfarvingskull ble et blekt beigefarvet produkt oppnådd med et smeltepunkt på 142-143°C.

#### Vektanalyse

Beregnet 64,06% C 6,84% H 13,59% N

Funnet 64,22% C 6,73% H 13,51% N

e)

8-metoksy-3-metyl(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion (formel XXX)

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS

molvekt 222,30

10,3 g ( $\frac{\text{mol}}{20}$ ) 8-metoksy-3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-on, i oppløsning i 50 ml pyridin, sammen med 4,1 g ( $\frac{\text{mol}}{100,8}$ ) ble oppvarmet i 40 minutter. Den beholdte blanding, som er helt på is, ga 8,9 g gult produkt med et smeltepunkt på 133-136°C (som mykner ved 125°C). Etter omkrystallisering 3 ganger (isopropanol + etanol + avfarvingskull) var smeltepunkt 144-145,5°C.

139048

26

N.M.R. (DMSO<sub>d6</sub> dimetylsulfoksyd)

6,6 - 7 ppm (qd) = 3 H a

5,3 - 5,7 ppm (bred = 1 H b: undertrykket av D<sub>2</sub>O

3,7 ppm (s) = 3 H c

3,3 - 3,6 ppm (q) = 1 H d

3 - 3,3 ppm (d) = 2 H e

1 - 1,2 ppm (d) = 3 H f

11,7 (bred) = 1 H g, undertrykket av D<sub>2</sub>O.

f)

(4H)-5,6-dihydro-9-metoksy-4-metyl-1-fenyl-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepin (formel XXIX)

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O molvekt 306,35

Ifølge eksempel 10 ved å gå ut fra 7,4 g ( $\frac{\text{mol}}{30}$ ) 8-metoksy-3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion og 5,5 g ( $\frac{\text{mol}}{24,8}$ ) benzoylhydrazid i 100 ml trimetylbenzen. Den vanlige behandlingen ga 8,3 g av et beigefarvet fast stoff med et smeltepunkt på 213-216°C, som ble omkrystallisert fra 80 ml isopropanol. Utbytte 4,9 g = 48% (teoretisk utbytte 10,2 g).

Smeltepunkt 224-226°C. Etter omkrystallisering fra isopropanol ble et praktisk talt hvitt produkt oppnådd med et smeltepunkt på 230-231°C.

#### Vektanalyse

Beregnet 70,57% C 5,92% H 18,29% N

Funnet 70,66% C 5,72% H 18,26% N

#### Farmakologi

LD<sub>50</sub> (mus: P.O.) = 1000 mg/kg

Analgetisk prøve (eddiksyre): AD<sub>50</sub> = 8,3 mg/kg

Anti-inflammatorisk prøve: karagenin AD<sub>30</sub> = 79 mg/kg

U.V. minimal aktiv dose: 62,5 mg/kg

Dette produkt skal sammenlignes med dets analog som er beskrevet i eksempel 24. Dets biologiske effekt er større, men det er mere giftig.

EKSEMPEL 12

f)

8-klor-(4H)-5,6-dihydro-1-(p.metoksyfenyl)-4-metyl-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepin (formel XXXV)C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O                      molvekt 340,80

11,3 g ( $\frac{\text{mol}}{20}$ ) 7-klor-3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion erholdt ifølge trinn 7e ble oppvarmet under tilbakeskjøling med 10 g ( $\frac{\text{mol}}{16,6}$ ) 4-metoksybenzoylhydrazid, mens samtidig vann som var dannet under reaksjonen ble destillert av. Operasjonen varte i 90 minutter, i løpet av hvilken tid en sterk utvikling av H<sub>2</sub>S inntraff. Resten ble dispergert under ett eterskikt og hydroekstrahert, vasket med fortynnet natriumhydroksyd, deretter flere ganger med varmt vann og skylt med heksan. 10 g produkt ble oppnådd med et smeltepunkt på 199-201°C (som mykner ved 160°C), d.v.s. et utbytte på 58,8% (teoretisk utbytte 17g). Etter omkrystallisering fra isopropanol var smeltepunkt 203-204°C.

Vektanalyse

Beregnet    63,43% C    5,03% H    10,41% Cl    16,44% N

Funnet        63,26% C    5,09% H    10,43% Cl    16,38% N

FarmakologiLetal dose 50 LD<sub>50</sub> (mus) = 2320 mg/kg (P.O.)

Analgetisk aktivitet (eddiksyreprøve)

Aktiv dose 50 AD<sub>50</sub> = 5,8 mg/kg

Anti-inflammatorisk aktivitet

karagenin:    AD<sub>30</sub> = 90 mg/kg

(U.V. M.A.D. (minimal aktiv dose) = 75 mg/kg)

EKSEMPEL 13

f)

(4H)-5,6-dihydro-1-(p.metoksyfenyl)-4-metyl-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepin (formel XXXVI)

Under tilpassing av betingelsene i eksempel 12 og ved å gå ut fra 6,4 g ( $\frac{\text{mol}}{30}$ ) 3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion erholdt ved trinn 8e og 6,74-metoksybenzoylhydrazid ga resten som var behandlet med kokende vann 6 gav et beigefarvet fast stoff med et smeltepunkt på 209-211°C (som mykner ved 190°C).

Etter omkrystallisering fra isopropanol ble 3,8 g beigefarvet produkt oppnådd med et smeltepunkt på 231-233°C, hvorved utbyttet av rent produkt var 37% (teoretisk utbytte 10,2 g). Etter ennå en omkrystallisering fra isopropanol var smeltepunktet 232-234°C.

#### Vektanalyse

Beregnet 70,57% C 5,92% H 18,29% N

Funnet 70,66% C 5,84% H 18,31% N

#### Farmakologi

LD<sub>50</sub> (mus) = 650 mg/kg

Analgetisk AD<sub>50</sub> = 2,8 mg/kg

Anti-inflammatorisk virkning karagenin AD<sub>30</sub> = 90 mg/kg

(U.V. M.A.D. = 75 mg/kg)

#### EKSEMPEL 14

f)

8-klor-1-(p. klorfenyl)-(4H)-5,6-dihydro-4-metyl-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepin (formel XXXVII)

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>

molvekt 345,22

Ifølge eksempel 12, og ved å gå ut fra 7,6 g ( $\frac{\text{mol}}{30}$ ) 7-klor-3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion erholdt ved 7e og 6,8 g ( $\frac{\text{mol}}{25}$ ) p.klorbenzoylhydrazid ble 8 g av et produkt oppnådd med et smeltepunkt på 236-238°C i et utbytte på 69,5% (teoretisk utbytte 11,5 g). Etter omkrystallisering fra etylalkohol i nærvær av avfarvningskull ble et hvitt fast stoff oppnådd med et smeltepunkt på 240-242°C.

#### Vektanalyse

Beregnet 59,14% C 4,09% H 20,54% Cl 16,23% N

Funnet 59,10% C 4,12% H 20,58% Cl 16,24% N

#### Farmakologi

LD<sub>50</sub> = 3200 mg/kg

Analgetisk AD<sub>50</sub> = 49 mg/kg

Anti-inflammatorisk virkning: inaktiv

EKSEMPEL 15

4-metyl-8-klor-(4H)-5,6-dihydro-1-(p.tolyl)-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepin (formel XXXVIII)

$C_{18}H_{17}Cl N_4$

molvekt 324,79

Ifølge eksempel 12 og ved å gå ut fra 7,6 g ( $\frac{mol}{30}$ ) 7-klor-3-metyl-(1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion erholdt ved 7e og 6 g ( $\frac{mol}{25}$ ) p.tolylhydrazid ble 8,3 g produkt oppnådd med et smeltepunkt på 239-241°C i et utbytte på 76,5% (teoretisk utbytte 10,8 g). Etter omkrystallisering fra etylalkohol i nærvær av avfarvningskull var smeltepunktet 244-246°C.

Vektanalyse

Beregnet 66,56% C 5,28% H 10,92% Cl 17,25% N

Funnet 66,80% C 5,06% H 10,86% Cl 17,26% N

Farmakologi

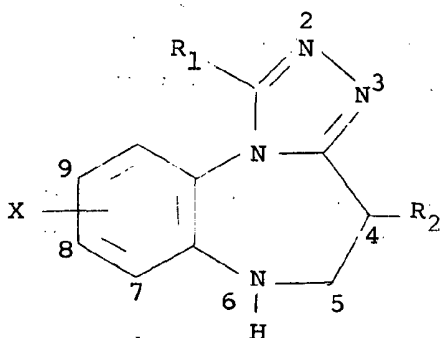
LD<sub>50</sub> (mus) = >3200mg/kg (P.O.)

Analgetisk AD<sub>50</sub> = 66 mg/kg

Anti-inflammatorisk virkning: inaktiv.

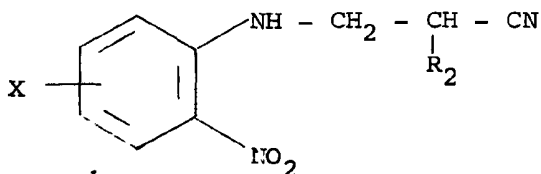
## P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye (4H)-5,6-dihydro-(4,3-a)-s-triazolo-1,5-benzodiazepiner med analgetisk og/eller antiinflammatorisk virkning med formel I



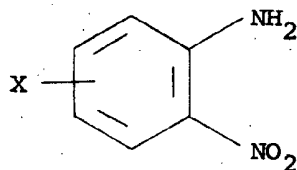
i hvilken X betegner hydrogen, et halogen i 8- eller 9-stilling eller et lavere alkoxysradikal;  
 $R_1$  betegner et fenylnradikal, et fenylnradikal substituert med et halogen i para-stilling, et lavere alkylradikal i para-stilling eller et lavere alkoxysradikal i para- eller orto-stilling, naftyl, 2-furyl eller 2-tienyl; og  
 $R_2$  betegner hydrogen eller et lavere alkylradikal,  
 k a r a k t e r i s e r t v e d f ø l g e n d e s e r i e a v r e a k s j o n e r:

a) fremstilling av et substituert 2'-nitro-N-(2-cyanoetyl)anilin med formelen

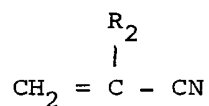


i hvilken X er hydrogen, et halogenatom eller et lavere alkoxysradikal,  
 $R_2$  er et lavere alkylradikal,

ved reaksjon mellom et 2-nitroanilin med formelen

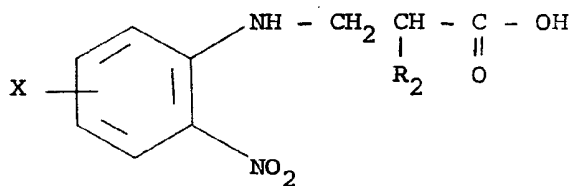


og et akrylnitril med formelen



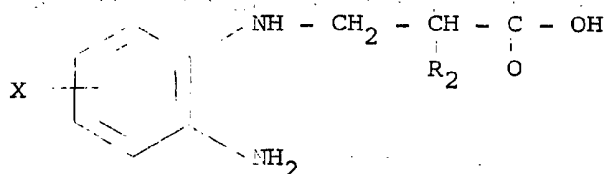
i hvilke X og  $R_2$  har samme betydning som foran angitt i en cyklisk eter i nærvær av en base;

b) fremstilling av en substituert (2'-nitro-anilino)propionsyre med formelen



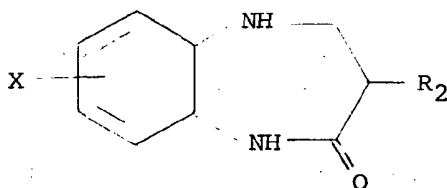
i hvilken X og  $R_2$  har foran angitte betydninger, ved hydrolyse av det substituerte 2'-nitro-N-(2-cyanoethyl)anilin fra a);

c) fremstilling av en substituert (2'-amino-anilino)propionsyre med formelen



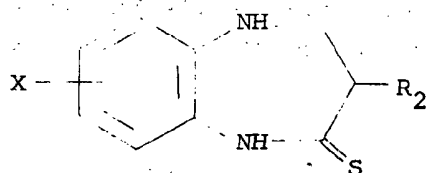
i hvilken X og  $R_2$  har foran angitte betydninger, ved hydrogenering av den substituerte (2'-nitro-anilino)propionsyre fra b);

d) fremstilling av et substituert (1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-on med formelen



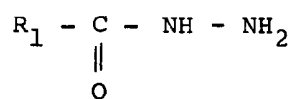
i hvilken X og  $R_2$  har foran angitte betydninger, ved dehydratisering av den substituerte (2'-amino-anilino)propionsyre fra c), i nærvær av polyfosforsyre;

e) fremstilling av et substituert (1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tion med formelen



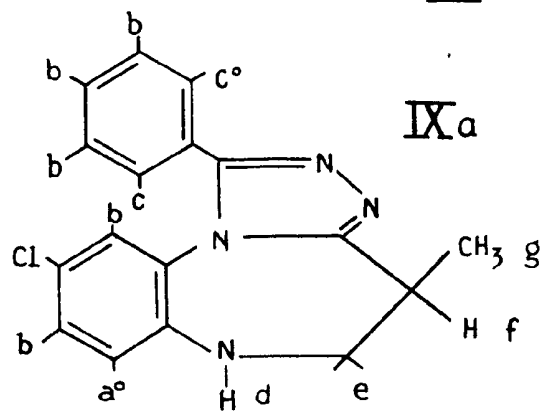
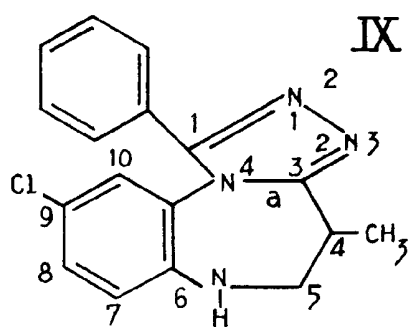
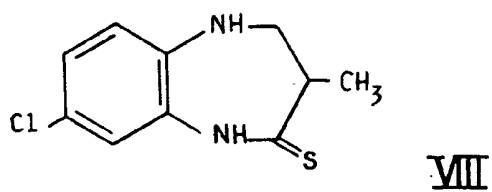
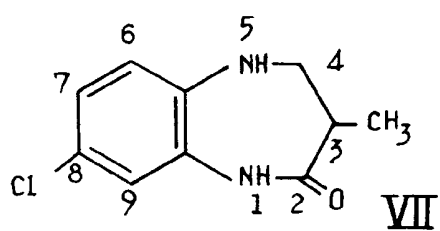
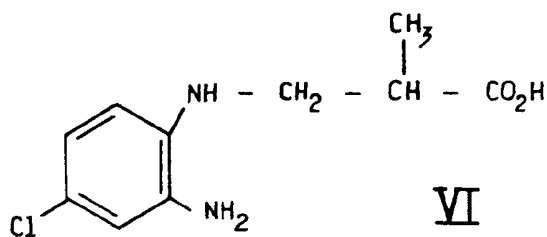
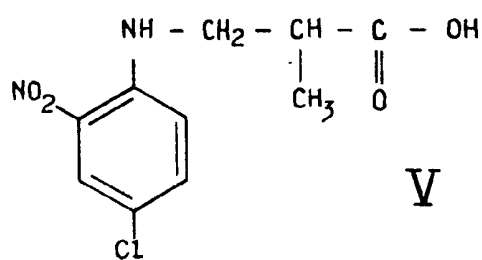
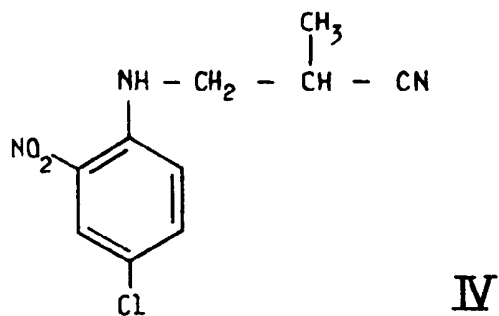
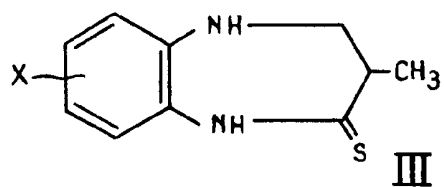
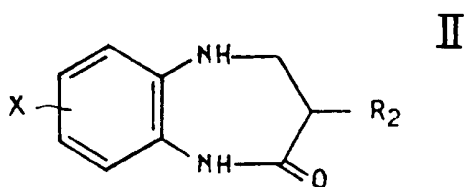
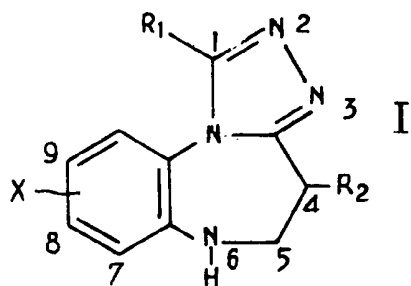
i hvilken X og  $R_2$  har foran angitte betydning, ved reaksjon mellom (1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-onet fra d) med fosforpentasulfid i nærvær av pyridin;

f) fremstilling av triazolobenzodiazepinet med formel I ved reaksjon mellom det substituerte (1H)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-tionet fra e) og et substituert aroylhydrazid med formelen

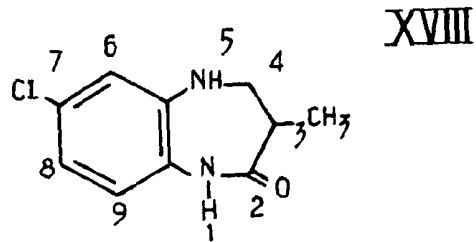
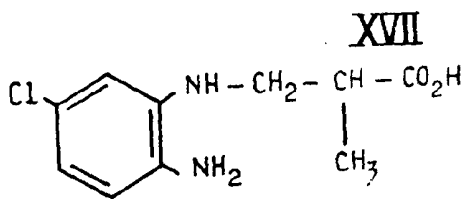
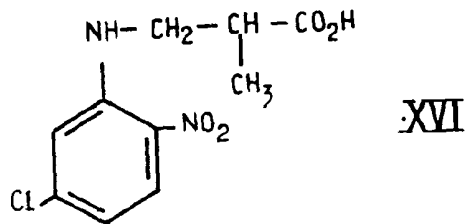
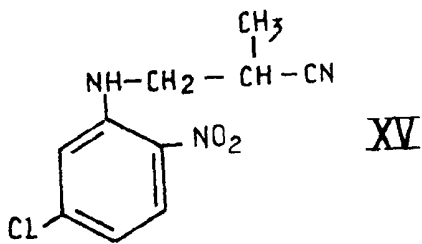
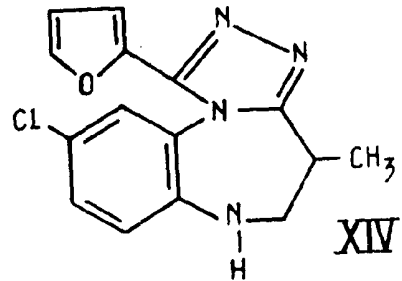
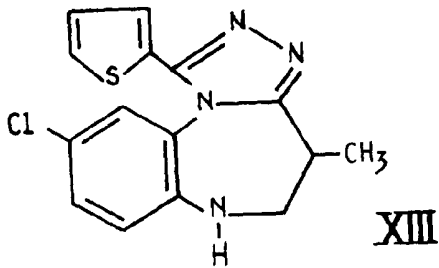
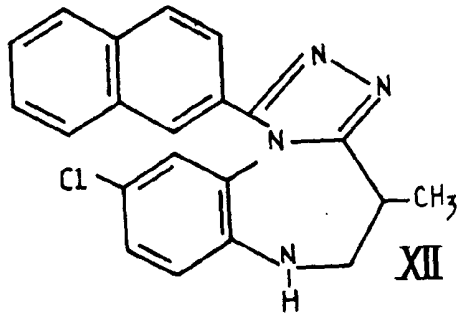
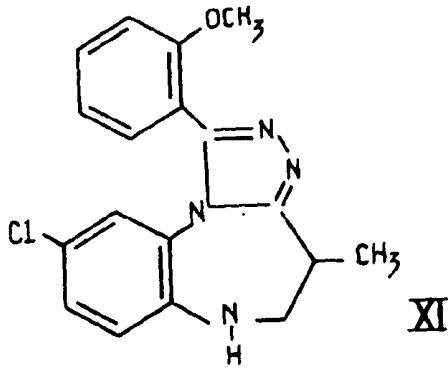
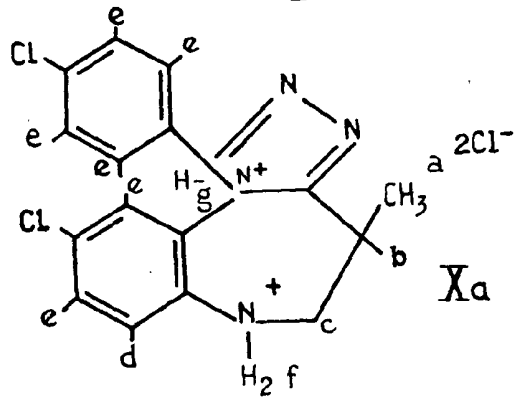
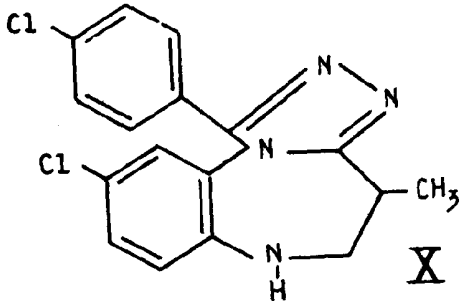


hvor  $R_1$  har de foran angitte betydninger.

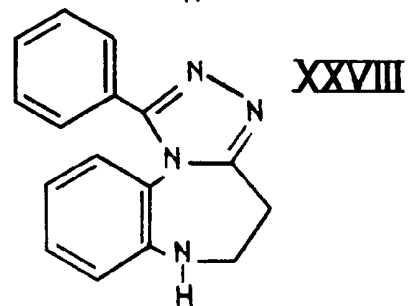
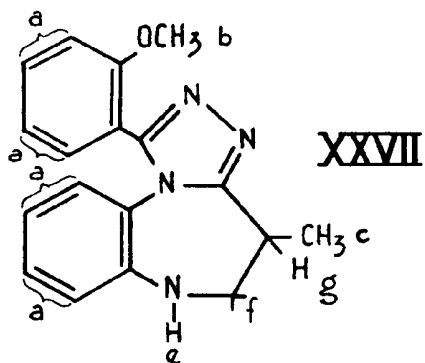
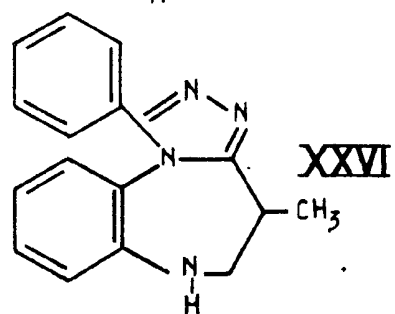
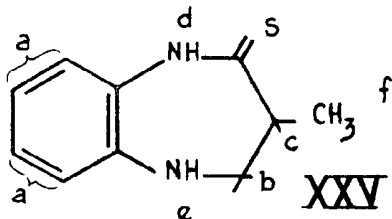
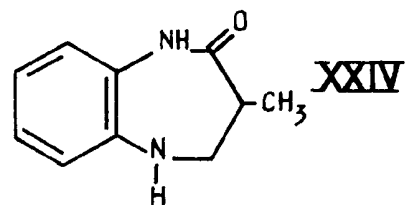
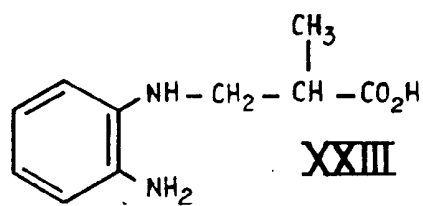
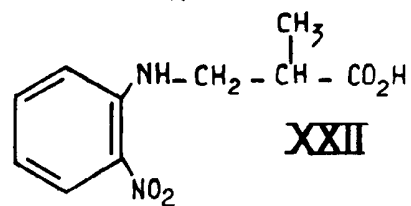
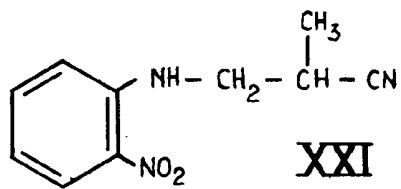
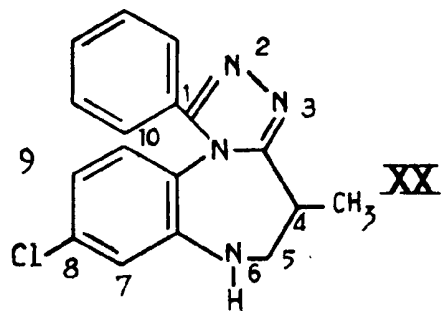
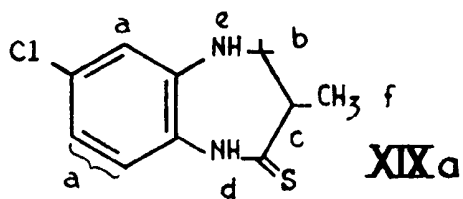
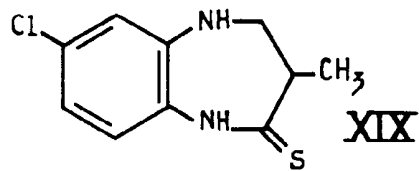
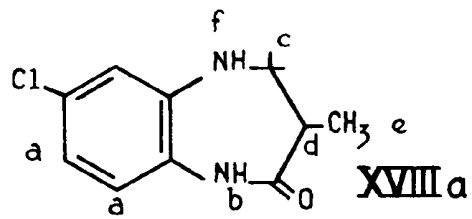
139048



139048



139048



139048

