

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 163145 B

(21) Patentansøgning nr.: 0179/83

(22) Indleveringsdag: 18 jan 1983

(41) Alm. tilgængelig: 19 jul 1983

(44) Fremlagt: 27 jan 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 18 jan 1982 GB 8201273

(51) Int.Cl.5

C 07 D 487/04
/(C 07 D 487/04,
C 07 D 237:00,
C 07 D 249:00)

(71) Ansøger: *GRUPPO LEPITIT S.P.A.; 23, Via Murat; 20159 Milano, IT

(72) Opfinder: Emilio *Occelli; IT, Domenico *Barone; IT, Giorgio *Tarzia; IT, Adele *Giunta; IT

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

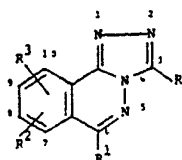
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 6-substituerede s-triazol[3,4-a]ftalazin-derivater

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag

179-83

6-substituerede s-triazol[3,4-a]ftalazin-derivater med den almene formel



fenyl, substitueret fenyl, amino, substitueret amino, alkoxy, substitueret alkoxy, cykloalkoxy eller substitueret cykloalkoxy, og R² og R³ er hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy eller nitro, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder. Forbindelserne har angstlindrende egenskaber.

hvor R er hydrogen, hydroxy, alkyl, fenyl, substitueret fenyl, karboalkoxy, klor, merkaptio, alkyltio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, amino, substitueret amino, alkoxy, substitueret alkoxy, cykloalkoxy eller substitueret cykloalkoxy, R¹ er halogen, hydroxy, alkyltio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte s-triazol/3, 4-a/7ftalazinderivater med den i krav 1's indledning viste almene formel I, hvor R, R¹, R² og R³ har de sammesteds angivne betydninger.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

En foretrukket gruppe blandt de omhandlede forbindelser består af de i krav 2 definerede forbindelser med formlen I.

I nærværende beskrivelse og krav skal der med betegnelsen "substitueret fenyl" refereres til en fenylgruppe, hvor et, to eller tre af hydrogenatomerne er erstattet af grupper, som hver uafhængigt af hinanden er valgt iblandt C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halogen, fenyl, hydroxy, amino, mono- eller di-C₁₋₄alkylamino, C₂₋₄alkanoylamino, piperidiono, cyan, nitro, trifluormetyl, karboxy eller karbamyl. Betegnelserne "alkyl" eller "alkoxy" i sig selv såvel som alkyl- eller alkoxydelene i andre substituenten der indeholder disse dele, betegner lige-kædede eller forgrenede alkyl- eller alkoxygrupper, som indeholder et antal kulstofatomer inden for det område, der er angivet foran betegnelsen. Således betyder fx betegnelsen "C₁₋₄alkyl" en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe som indeholder 1, 2, 3 eller 4 kulstofatomer. Endelig betegner "halogen" klor, brom, fluor eller jod.

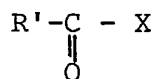
De her omhandlede forbindelser har ved afprøvning in vitro ved benzodiazepin-receptor-bindingsprøven vist sig at virke selektivt på rottehjernens benzodiazepin-receptorer under fortrængning af ³H-diazepam fra dets specifikke receptorer med en kraft som i nogle tilfælde er kraftigere end for benzodiazepiner. Desuden har de omhandlede forbindelser vist sig at være i stand til at fortrænge ³H-diazepam fra dets specifikke hjernereceptorer også under afprøvning in vivo. Denne virkning på benzodiazepinreceptorer vides at afspejle, og afspejler faktisk, en antiangstvirkning, som kan eftervises på dyr ved farmakologiske prøver, der sædvanligvis anvendes inden for dette område. Denne virkning er af særlig

interesse idet den ved de afprøvede effektive doser ikke var ledsaget af de bivirkninger, der typisk er forbundet med benzodiazepiner, såsom sedation, manglende motorisk koordination osv.

5 s-triazol/3,4-a⁷ftalazin-ringsystemet blev først rapporteret i litteraturen i 1951, da J. Druey og B.H. Ringier i Helvetica Chimica Acta 34. 195, beskrev syntesen og de fysik-kemiske egenskaber hos en række s-triazol/3,4-a⁷ftalaziner. Siden da er studiet af dette nye ringsystem blevet udviklet
10 i betydeligt omfang, hvilket har ført til syntese af adskillige andre s-triazol/3,4-a⁷ftalazin-derivater idet interessen hovedsagelig har været rettet mod deres antihypertensive egenskaber (se fx Chem. Abstracts 80, 37056 a, (1974) og Dissertation Abstr. Intern. B 32, Nr. 7, 3859 (1972)). Disse undersøgelser blev yderligere stimuleret af identifikationen af
15 metaboliter af hydralazin og budralazin med triazol-ftalazin-struktur (se Arzneimittel - Forsch., 1977, II, 27, 2388-95; Chem. Pharm. Bull. 22, nr. 12, 3006-09 (1974) og Chem. Pharm. Bull. 24, nr. 11, 2850-58 (1976)). Desuden er der indtil nu
20 syntetiseret adskillige andre triazol/3,4-a⁷ftalaziner med forskellig farmakologisk virkning og nærmere bestemt aktive som antiinflammatoriske midler (se fx japansk patentansøgning nr. 104949/74, Kokai Nr. 51/032598 (Derwent:Farmdoc 33086 X)), med anticancervirkning (se Chem.Abstr. 81, 3864 t, 1974) og
25 med bronchodilaterende virkning (se Chem.Abstr. 80, 37073 d, (1974)).

En generel metode til fremstilling af de her omhandlede forbindelser er den i krav 1 som fremgangsmåde a) betegnde. Herved kan man hensigtsmæssigt fremstille forbindelser med formlen I, hvori R er C₁₋₆alkyl, fenyl, substitueret fenyl eller karbo-C₁₋₄alkoxy ved at omsætte det 4-substituerede 1-hydrazinftalazin med formlen II med et syre-derivat med formlen

35



hvor R' er C₁₋₆alkyl, fenyl, substitueret fenyl eller karbo-
C₁₋₄alkoxy og X er et kloratom eller en gruppe -OR", hvor
R" er metyl, ætyl, den samme gruppe



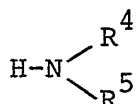
eller trifluoracetyl eller ætoxykarbonyl.

Reaktionen gennemføres fordelagtigt i et inaktivt or-
ganisk opløsningsmiddel og i nærværelse af en tertiær orga-
nisk nitrogenbase, der blokerer den organiske eller uorganiske
syre som dannes i løbet af reaktionen. Passende opløsningsmid-
ler indbefatter dioxan, tetrahydrofuran og lavere alifatiske
halogenerede og aromatiske kulbrinter. Velegnede tertiære
organiske aminbaser som kan anvendes indbefatter trialkylaminer,
pyridin, pycoliner og lignende. Reaktionen kan gennemføres ved
en temperatur i området fra stuetemperatur til reaktionsblan-
dingens tilbagesvalingstemperatur i et tidsrum som afhænger
af de anvendte reaktanter og den temperatur, som reaktionen
gennemføres ved. I almindelighed gennemføres reaktionen ved
at sætte en opløsning af en ækvimolær mængde eller fortrins-
vis et lille overskud af syrederivatet til en opløsning af
det 4-substituerede 1-hydrazinftalazinderivat med formel II
og derpå opvarmning af reaktionsblandingen til tilbagesvalings-
temperaturen i et tidsrum der ligger fra ca. 2 til ca. 12 ti-
mer. De således vundne ønskede produkter isoleres og renses
under anvendelse af standardmetoder til isolering og rensning
som er velkendte for fagmanden. Således kan reaktionsblandingen
fx køles, reaktionsopløsningsmidlet afdampes, remanensen va-
skes med en lille mængde vand og krystalliseres til sidst fra
et passende krystallisationsopløsningsmiddel.

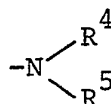
Forbindelser med formel I, hvori R er hydrogen, vindes
let ved fx som ringslutningsmiddel at anvende et trialkyl-
ortoformiat, medens forbindelser med formel I, hvori R er en
merkaptogruppe, fremstilles ved at ringslutte et 1-hydrazin-
ftalazin med formel II med kulstofdissulfid i nærværelse af
vandig natriumhydroxyd eller i kloroform. Når man først har

vundet en forbindelse med formel I, hvori R er en merkapto-
 gruppe, kan denne let omdannes til den tilsvarende forbindelse
 med formel I, hvori R er klor, ved oxydativ klorering, fx ved
 at føre en klorstrøm ind i en opløsning af triazol/3,4-a/ftal-
 5 azin-3-tiolen i vand/kloroform afkølet til en lav temperatur.

Den således indførte 3-klorsubstituent underkastes
 fortrængning med en amin med formlen



10 eller alkalimetalkoxyder eller -cykloalkoxyder med formlen
 MeOR^6 , hvor Me er en alkalimetalkation, under dannelse af de
 tilsvarende forbindelser med formel I, hvor R er en aminogrup-
 pe



15 eller en alkoxy- eller cykloalkoxygruppe med formlen OR^6 ,
 hvor R^4 , R^5 og R^6 har de ovenfor angivne betydninger.

20 Nærmere bestemt gennemføres denne fortrængningsreaktion
 hensigtsmæssigt ved at koge et 3-klor-triazol/3,4-a/ftalazin-
 derivat under tilbagesvaling med mindst en ækvimolær mængde,
 men fortrinsvis med et overskud, af en passende udvalgt amin
 med formlen HNR^4R^5 eller et passende udvalgt alkoxyd MeOR^6 .
 25 Når der anvendes aminen med formlen HNR^4R^5 , kan man i visse
 tilfælde undgå anvendelse af et organisk opløsningsmiddel,
 idet man anvender et overskud af selve aminen, medens det na-
 turligvis når der anvendes et alkoxyd MeOR^6 er nødvendigt at
 anvende et organisk opløsningsmiddel, som ikke på skadelig må-
 30 de påvirker reaktionen. Velegnede opløsningsmidler er fx lavere
 alifatiske alkoholer, glykoler og deres lavere alkylætere,
 dioxan, tetrahydrofuran og lignende opløsningsmidler.

Når der vindes en forbindelse med formel I, hvori R
 eller R^1 eller både R og R^1 er $-\text{NR}^4\text{R}^5$, og mindst af en grupper-
 35 ne R^4 og R^5 repræsenterer hydroxy- C_{1-4} alkyl, kan den omdannes
 til tilsvarende halogen- C_{1-4} alkylderivater ved metoder, der
 er kendte i sig selv indenfor teknikken. Disse forbindelser,

og fortrinsvis klor- C_{1-4} alkylderivaterne, kan igen omsættes med et alkalimetalcyanid (MeCN) eller et alkalimetal- C_{1-4} -alkoxyd til dannelsen af de tilsvarende forbindelser med formel I, hvori R^4 og/eller R^5 uafhængigt af hinanden indeholder en C_{1-4} alkylgruppe substitueret med en cyangruppe eller en alkoxygruppe.

Når i den ovennævnte forbindelse med formel I, R^4 og/eller R^5 er en C_{1-4} -alkylnitril, kan cyangruppen omdannes i overensstemmelse med mange forskellige i sig selv kendte metoder.

Forbindelserne omdannes til tilsvarende forbindelser, hvori cyangruppen er udskiftet med en C_{1-4} -alkoxykarbonylgruppe. Denne omdannelse gennemføres ved at opløse cyanderivatet i det pågældende hydroxy- C_{1-4} alkylopløsningsmiddel, ved at føre en strøm af gasformigt hydrogenklorid gennem blandingen indtil mætning, opvarmning af reaktionssystemet til tilbagesvaling og udvinding af produktet i overensstemmelse med i sig selv kendte metoder.

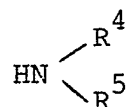
Forbindelserne med formel I hvori R er en merkaptogruppe, der er vundet ved ringslutning af hydrazinftalazinet med formel II med kulstofdisulfid, kan også yderligere behandles til dannelsen af forbindelser med formel I hvori R er C_{1-4} alkyltio, C_{1-4} alkylsulfinyl eller C_{1-4} alkylsulfonyl. Nærmere bestemt giver behandling af en forbindelse med formel I, hvori R er merkapto, med et C_{1-4} alkyljodid den tilsvarende forbindelse, hvori R er en C_{1-4} alkyltiogruppe i gode udbytter. Dette C_{1-4} alkyltioderivat kan derpå oxyderes, fx med m-klorperbenzoesyre til dannelsen af det tilsvarende C_{1-4} alkylsulfinyl-derivat eller med hydrogenperoxyd til direkte dannelsen af det tilsvarende C_{1-4} alkylsulfonylderivat.

Om ønsket kan det således vundne C_{1-4} alkylsulfinyl-derivat omdannes til tilsvarende forbindelser med formel I, hvori R er en aminogruppe



eller en alkoxy- eller cykloalkoxygruppe $-\text{OR}^6$, hvori R^4 , R^5 og

R⁶ har de i krav 1 angivne betydninger, ved omsætning med en amin med formelen



5

eller med en alkoxyd med formelen MeOR⁶ i overensstemmelse med de ovenfor skitserede fremgangsmåder.

En alternativ metode til fremstilling af forbindelser med formel I, hvori R er C₁₋₆alkyl, fenyl, substitueret fenyl eller karbo-C₁₋₄-alkoxy, består i det i fremgangsmåde b) i krav 1 angivne. Blandt adskillige oxydationsmidler der kan anvendes til at gennemføre den beskrevne oxydative ring-

slutning er brom, blytetraacetat, N-bromacetamid, mangandioxyd og lignende oxydationsmidler. Med hensyn til det første trin, der fører til mellemprodukt-hydrazonen med formel III har det vist sig at der kan opnås meget høje udbytter, når en ækvimolær mængde af aldehydet R'CHO sættes til en opløsning af et syreadditionssalt af l-hydrazin-ftalazinet med formel II i vand og reaktionsblandingen opvarmes under omrøring i få minutter.

20

Den som mellemprodukt vundne hydrazon med formel III udfældes derpå fra den vandige sure opløsning ved alkanisering og udvindes ved filtrering. Om ønsket kan den renses, simpelt hen ved krystallisation fra et passende krystallisationsopløsningsmiddel, eller den kan anvendes som sådan i det efterfølgende oxydationstrin. I den oxydative ringslutning, der gennemføres i nærværelse af et organisk opløsningsmiddel som ikke på skadelig måde påvirker reaktionsforløbet, anvendes oxydationsmidlet i den samme ækvivalente andel som hydrazonforbindelsen eller fortrinsvis i et lille overskud.

30

Når reaktionen, som kan følges ved tyndtlagskromatografi, er tilendebragt, kan reaktionsblandingen hensigtsmæssigt oparbejdes til fjernelse af eller neutralisation af overskud af oxydationsmiddel og det vundne ringslutningsprodukt udfældes ved at fortynde reaktionsblandingen med en stor mængde koldt vand, adskillelse ved filtrering og rensning ved krystallisation.

35

Ifølge en foretrukket udførelsesform gennemføres dette oxydationstrin ved at suspendere hydrazonen med formel III i en lavere alkansyre i nærværelse af det tilsvarende alkalimetalsalt, typisk eddikesyre i nærværelse af natriumacetat, og ved dertil at sætte en opløsning af brom i den samme lavere alkan-

5 syre. Reaktionen forløber glat ved stuetemperatur og er sædvanligvis tilendebragt i løbet af et par timer. Udvinning og rensning af den således vundne forbindelse gennemføres som belyst.

10 Når man ved at følge de ovenfor angivne anvisninger vinder forbindelserne med formel I, hvori R^1 er et halogenatom kan disse på den i krav som fremgangsmåde c) betegnede måde omdannes til de tilsvarende forbindelser med formel I, hvori R^1 er C_{1-4} alkyltio, amino eller substitueret amino

15 og alkoxy eller cykloalkoxy som defineret. Det vil let kunne ses for fagmanden, at denne sidste metode er særlig hensigtsmæssig til fremstilling af en række af triazolftalaziner, der har de samme betydninger for R , R^2 og R^3 , men som afviger med hensyn til betydningen af substituenterne R^1 , idet der i dette tilfælde kan anvendes et fælles triazolftalazinmellemprodukt.

20

Alternative fremgangsmåder til fremstilling af forbindelser med formel I, hvori R er OR^6 såvel som de forbindelser, hvori R^1 er OR^9 , hvor R^6 og R^9 har de i krav 1 angivne betydninger, er den som fremgangsmåde d) i krav 1 betegnede og den som fremgangsmåde e) i krav 1 betegnede.

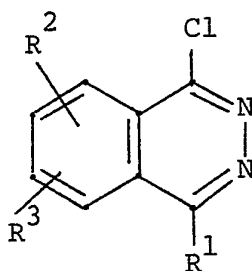
25 På tilsvarende måde kan et alkalimetalsalt af forbindelsen med formel VI omsættes med en forbindelse med formlen $X-R^1$ og X har de allerede angivne betydninger, til dannelse af det

30 ønskede produkt med formel I.

Forbindelserne med formlerne V og VI kan fremstilles i overensstemmelse med forskellige metoder. En hensigtsmæssig metode til fremstilling af dem er at omsætte henholdsvis det tilsvarende 3-klor- eller 6-klorderivat med vandfrit natriumacetat i

35 iseddikesyre. De som udgangsmateriale anvendte 4-substituerede 1-hydrazinftalaziner med formel II kan fremstilles ved at omsætte de pågældende 4-substituerede 1-klor-ftalaziner med form-

len IV

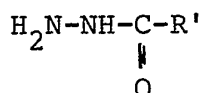


IV

med hydrazinhydrat i overensstemmelse med de fremgangsmåder
der er beskrevet af J. Druey og B.H. Ringier i Helv.Chim.
Acta, 34, 195 (1951).

De 4-substituerede 1-klor-ftalaziner med formel IV kan
igen fremstilles ved konventionelle syntesemetoder, der er
velkendte inden for kemien til fremstilling af ftalazinderi-
vater.

En alternativ måde til fremstilling af forbindelser med
formel I, hvori substituenten i 3-stillingen repræsenterer en
C₁₋₆alkylgruppe, fenylgruppe, substitueret fenylgruppe eller
karbo-C₁₋₄-alkoxygruppe, består i at man direkte behandler
et 4-substitueret 1-klor-ftalazinderivat med formel IV med
et overskud af et hydrazinderivat med formlen



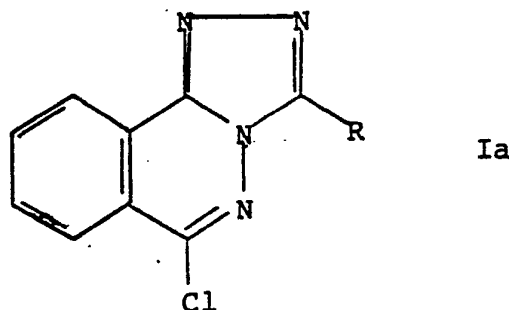
hvor R' har den ovenfor angivne betydning. Denne reaktion gen-
nemføres fortrinsvis i et passende inaktivt organisk opløsnings-
middel, såsom en lavere alkanol, dioxan eller tetrahydrofuran
ved tilbagesvalingstemperatur. Det ønskede ringsluttete produkt
med formel I, der vindes på denne måde, isoleres derpå og ren-
ses ved at anvende standardteknikker til isolering og rensning
kendte indenfor fagområdet. Således koncentrerer fx reaktions-
blandingen til tørhed og remanensen vaskes omhyggeligt med vand
og krystalliseres fra et passende organisk opløsningsmiddel.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i det
følgende ved hjælp af nogle eksempler.

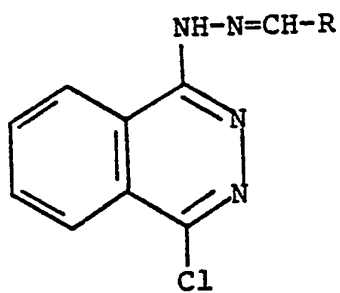
Eksempel 16-Klor-3-fenyl-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin

Koncentreret saltsyre sættes lidt efter lidt til en suspension af 0,1 mol 1-hydrazin-4-klor-ftalazin i 900 ml vand indtil der opnås en klar opløsning. Derpå dryppes 0,1 mol benzaldehyd opløst i den mindst mulige mængde ætanol ind i den vundne opløsning som opvarmes til 60 - 70°C og omrøres i 10 minutter. Reaktionsblandingen afkøles derpå og bringes til pH 8 ved tilsætning af vandigt natriumbikarbonat. Den dannede hydrazon udvindes ved filtrering og krystalliseres fra isopropanol (smp. 174-175°C). Denne hydrazon som udgør 0,1 mol suspenderes derpå i 900 ml eddikesyre indeholdende 0,3 mol vandfrit natriumacerat og til den vundne suspension sættes der dråbevis en opløsning af 0,105 mol brom i 60 ml eddikesyre. Efter kraftig omrøring i 60 minutter udhældes reaktionsblandingen i 5 liter isvand og det udskilte faste stof udvindes ved filtrering, vaskes først med fortyndet vandig opløsning af natriummeta-bisulfit og derpå med vand og krystalliseres til sidst fra isopropanol, hvorved man vinder den i overskriften angivne forbindelse i et udbytte på 74% og med smp. 172-174°C.

Ved i det væsentlige at anvende samme fremgangsmåde som skitseret i eksempel 1 ovenfor fremstilles der et antal andre 3-substituerede 6-klor-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalaziner med den almene formel



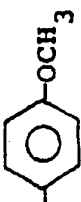
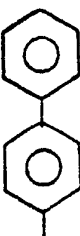
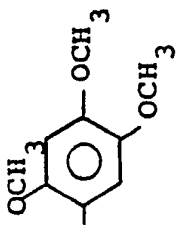
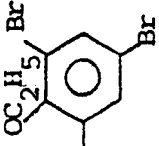
Disse forbindelser, såvel som hydrazon-mellemprodukterne med formelen



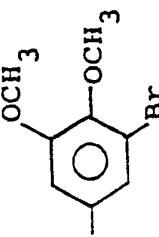
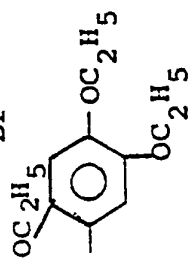
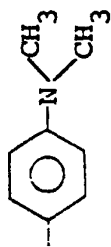
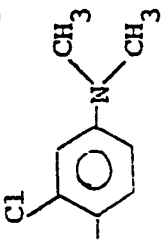
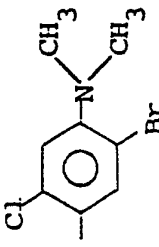
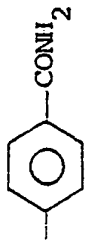
IIIa

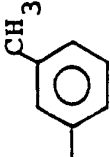
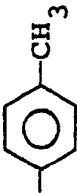
er beskrevet i tabel 1 nedenfor.

TABEL 1

Eks.nr.	R	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% Udbytte	Smp. (°C) og krystallisa- tionsopløsningsmiddel for mellemproduktet IIIa, hvis dette isoleres
2		193-94	Isopropanol	82	175-77 ("Methyl Cellosolve" [®])
3		220-22	"Methyl Cellosolve" [®]	85	192-94 (Isopropanol)
4		189-91	Metanol	73	216-18 ("Methyl Cellosolve" [®])
5		306-8	"Methyl Cellosolve" [®]	85	222-24 ("Methyl Cellosolve" [®])
6		184-86	Etanol	63	184-87 ("Methyl Cellosolve" [®])

Eks.nr.	R	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% Udbytte	Smp. (°C) og krystallisa- tionsopløsningsmiddel for mellemproduktet IIIa, hvis dette isoleres
---------	---	-----------	---------------------------------------	-----------	--

7		222-24	"Methyl Cellosolve" ^(R)	82	206-08 (Etanol)
8		152-53	Metanol	70	170-72 ("Methyl Cellosolve" ^(R))
9		246-48	"Methyl Cellosolve" ^(R)	49	173-75 (Etanol)
10		281-83	"Methyl Cellosolve" ^(R)	46	233-36 ("Methyl Cellosolve" ^(R))
11		248-51	"Methyl Cellosolve" ^(R)	40	
12		308-09	Dimetylformamid	89	285-88 ("Methyl Cellosolve" ^(R))

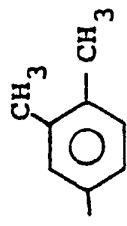
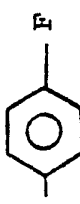
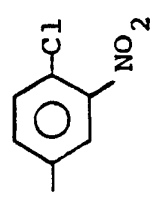
Eks.nr.	R	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% Udbytte	Smp. (°C) og krystallisa- tionsopløsningsmiddel for mellemproduktet IIIa, hvis dette isoleres
13		158-160	Ætanol	80	173-175 (Ætanol/Kloroform)
14		201-203	Ætanol/Kloroform	81	177-178 (Ætanol/Kloroform)

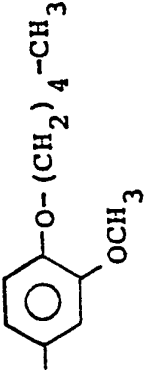
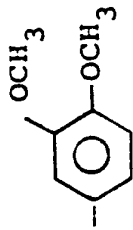
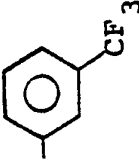
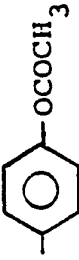
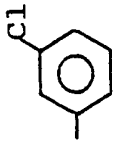
Eksempel 153-(2-bromfenyl)-6-klor-1,2,4-triazol-5,4-a-ftalazin

En opløsning af 0,12 mol 2-brombenzoylchlorid i 50 ml dioxan sættes til en blanding af 0,1 mol 1-hydrazin-4-klor-ftalazin, 0,12 mol triætylamin og 200 ml dioxan. Reaktionsblandingens koges under tilbagesvaling i 5 timer, hvorpå opløsningsmidlet afdampes og den vundne remanens vaskes med en lille mængde vand og krystalliseres fra metanol, hvorved man vinder den i overskriften angivne forbindelse i et udbytte på 60% og med smp. 203 - 204°C.

Ved at følge i det væsentlige samme fremgangsmåde som beskrevet i eksempel 15 fremstilles der andre triazol-5,4-a-ftalaziner med formel Ia. Disse forbindelser er beskrevet i tabel 2 nedenfor.

TABEL 2

Eks. nr.	R	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% udbytte
16	-CH ₃	197-99	Ætanol/Kloroform	60
17		166	Ætanol	74
18		203-04	Isopropanol	81
19		174-76	Metanol	65
20		251-53	"Methyl Cellosolve" [®]	75

Eks. nr.	R	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% udbytte
21		150-51	Ætanol	82
22		251-53	"Methyl Cellosolve" (R)	76
23		235-37	"Methyl Cellosolve" (R)	62
24		194-96	Ætanol/Kloroform	62
25		233-36	Ætanol/Kloroform	78
26		199-201	Ætanol/Kloroform	71

Eksempel 273-fenyl-6-(1-pyrrolidiny1)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin

5 En blanding af 5 g 6-klor-3-fenyl-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ -
ftalazin, 5 ml pyrrolidin, 35 ml ætanol og katalytiske mæng-
der af kaliumjodid udhældes i et trykmodstandsdygtigt kar
og opvarmes til 100°C i 8 timer. Derpå afkøles reaktionsblan-
dingen, opløsningsmidlet afdampes og remanensen vaskes helt
igennem med en lille mængde vand og krystalliseres fra ætanol,
10 hvorved man vinder den i overskriften angivne forbindelse i
et udbytte på 82% og med smeltepunkt 208-209°C.

Eksemplerne 28 - 84

15 Forbindelserne ifølge eksemplerne 28 - 84, som er op-
stillet i efterfølgende tabel 3, fremstilles ved i det væsent-
lige at følge samme fremgangsmåde som skitseret i eksempel 27.

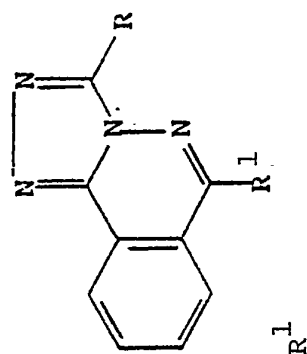
20

25

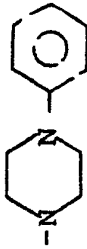
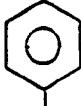
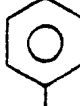
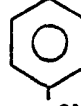
30

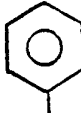
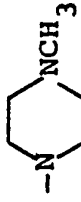
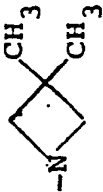
35

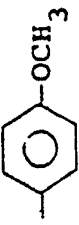
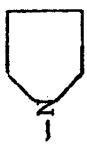
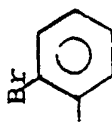
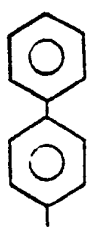
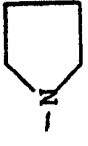
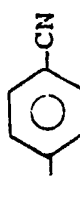
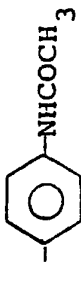
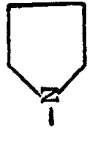
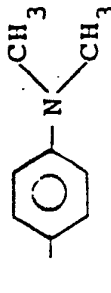
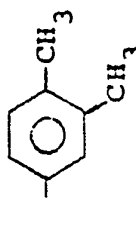
TABEL 3

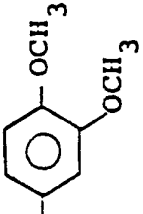
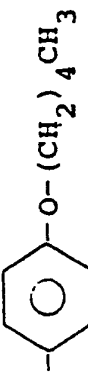
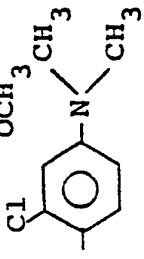
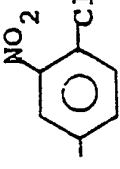
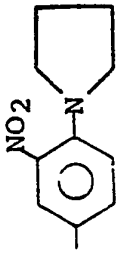
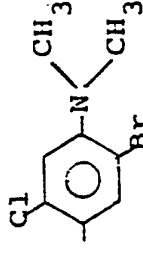
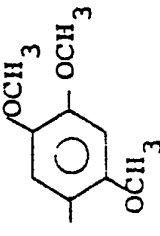
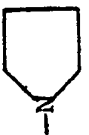


Eks.nr.	R	R^1	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% udbytte
28		$-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$	111-12	Ætylæter	60
29		$-N-CH_2-CH-CH_3$ CH_3 OH	165-68	Metanol	55
30			198	Ætanol	62
31		$-N-CH_2-CH-CH_3$ CH_3 OH	167-68	Metanol	57
32		$-N-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ CH_3	173-175	Ætanol	78

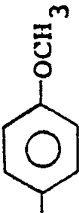
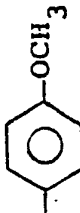
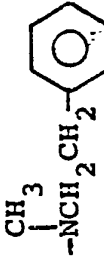
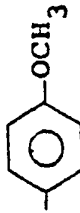
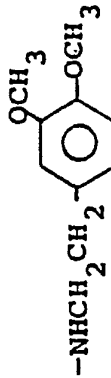
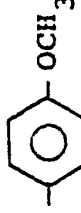
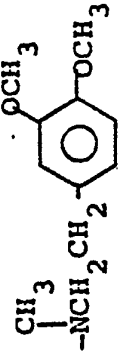
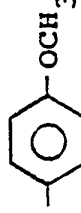
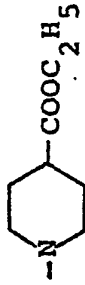
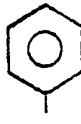
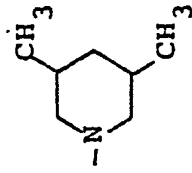
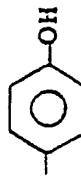
Eks.nr.	R	R ¹	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% udbytte
33			154-55	"Methyl Cellosolve" ^(R)	50
34		-NH ₂	314-16	"Methyl Cellosolve" ^(R)	54
35		-NHCH ₃	318-19	"Methyl Cellosolve" ^(R)	76
36		-NHC ₂ H ₅	289-90	"Methyl Cellosolve" ^(R)	74
37		-NHCH(CH ₃) ₂	269-70	"Methyl Cellosolve" ^(R)	54
38		-NHCH ₂ - 	283-84	"Methyl Cellosolve" ^(R)	92
39		-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	254-55	"Methyl Cellosolve" ^(R)	75

Eks.nr.	R	R ¹	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% udbytte
40		-NHC(CH ₃) ₃	241-44	Ætanol	72
41		-N(CH ₃) ₂	177-78	Ætanol	85
42		-N(C ₂ H ₅) ₂	115-16	Ætanol	63
43			198-200	Ætanol	67
44			171-72	Ætanol	80
45			227-29	Ætanol	70
46			114-16	Metanol	56

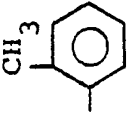
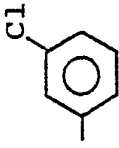
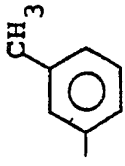
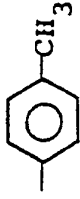
Eks.nr.	R	R ¹	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% udbytte
47			228-29	"Methyl Cellosolve" ^(R)	93
48			204-06	Ætanol/Kloroform	86
49			253-54	Ætanol/Kloroform	80
50			276-78	Ætanol/Kloroform	58
51			333-35	Kloroform	87
52			233-35	Ætanol	89
53			184-86	Ætanol	90

Eks.nr.	R	R ¹	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% udbytte
54			229-31	Ætanol	87
55			176-78	Ætanol	94
56			216-19	Ætanol	80
57			278-80	Ætanol/Kloroform	56
58			248-50	Ætanol/Kloroform	16
59			226-27	Ætanol	78
60			217-18	Ætanol	78

Eks.nr.	R	R ¹	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% udbytte
61			220-22	Ætanol	77
62			194-96	Ætanol/Kloroform	88
63			229-31	Ætanol/Kloroform	57
64			222-25	Ætanol/Kloroform	90
65			217-19	Ætanol/Kloroform	87
66			208-09	Metanol	84
67			100-01	Ætylæter/Petroleums- ater	75

Eks.nr.	R	R ¹	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% udbytte
68			275-77	Ætanol/Kloroform	88
69			146-48	Metanol	50
70			257-59	Ætanol/Kloroform	88
71			158-59	Metanol	67
72			225-27	Ætanol/Kloroform	88
73			197-99	Metanol	85
74			345-48	Dimetylformamid	91

Eks.nr.	R	R ¹	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% udbytte
75			308-10	Ætanol/Kloroform	75
76			305-07	Ætanol/Kloroform	84
77			> 340	"Methyl cellosolve" [®]	37
78			205-08	Metanol	45
79			271-73	Ætanol/Kloroform	88

Eks.nr.	R	R ¹	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% udbytte
80		$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$		Ætylacetat	71
81		$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$	133-135	Ætylacetat	77
82		$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$	126-127	Ætylacetat	78
83		$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$	104-105	Ætylacetat	78
84		$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$	122-124	Ætylacetat	80

Eksempel 856-Ætoxy-3-fenyl-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin

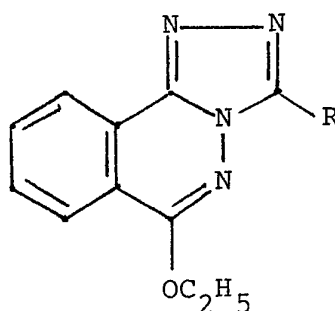
9,9 g 6-klor-3-fenyl-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin sættes til en opløsning af 2,7 g natriumætoxyd i 45 ml absolut ætanol. Reaktionsblandingen opvarmes til 100°C i et trykresistent kar. Efter 8 timer afkøles reaktionsblandingen og koncentreret til tørhed. Den vundne remanens vaskes omhyggeligt med en lille mængde vand og krystalliseres derpå fra isopropanol, hvorved der vindes 7 g af den i overskriften angivne forbindelse med smeltepunkt 172-173°C.

Eksempel 863-(2-bromfenyl-6-ætoxy-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin

0,01 mol 3-(2-bromfenyl)-6-klortriazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin sættes til en blanding af 0,012 mol natriumætoxyd i 50 ml dimetylformamid. Reaktionsblandingen omrøres ved 50°C i to timer og koncentreret til tørhed under vakuum. Remanensen vaskes med en lille mængde vand og krystalliseres fra metanol, hvorved der vindes den i overskriften angivne forbindelse i et udbytte på 68% og med smeltepunkt 157-158°C.

Eksempel 87 - 101

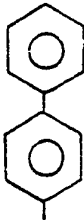
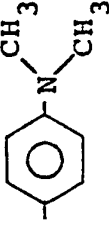
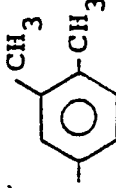
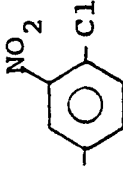
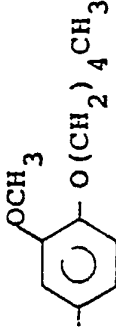
De 6-ætoxy-3-substituerede triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalaziner med formelen

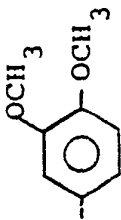
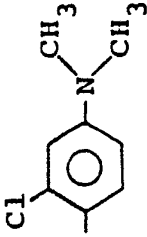
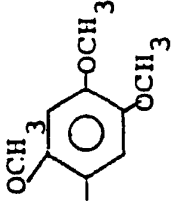
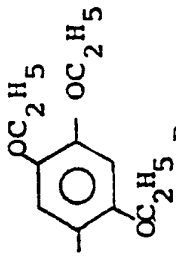
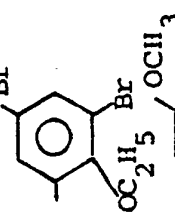
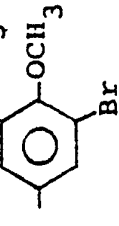


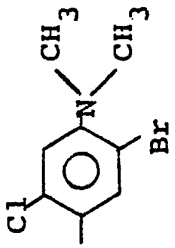
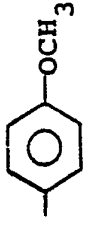
Ib

som beskrives nedenfor i tabel 4, fremstilles ved i det væsentlige at følge den fremgangsmåde, der er beskrevet i eksempel 86.

TABEL 4

Eks.nr.	R	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% udbytte
87		223-24	Metanol	65
88		207-10	Metanol	73
89		232-34	Metanol	50
90		306-09	"Methyl Cellosolve" ^(R)	83
91		190-91	Metanol	80
92		213-15	"Methyl Cellosolve" ^(R)	42
93		153-54	Metanol	87

Eks.nr.	R	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% udbytte
94		204-05	Metanol	87
95		229-30	Metanol	64
96		228-30	Ætanol	96
97		178-80	Metanol	77
98		155-57	Metanol	78
99		212-13	Metanol	78

Eks.nr.	R	Smp. (°C)	Krystallisations- opløsningsmiddel	% udbytte
100		192-94	Metanol	70
101		192-94	Etanol	74

De i de følgende eksempler 102 - 104 angivne forbindelser fremstilles ved i det væsentlige at følge den fremgangsmåde, der er beskrevet i eksempel 86.

5 Eksempel 102

6-(2-hydroxyætoxy)-3-(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ -ftalazin

Krystallisationsopløsningsmiddel: Ætanol/Kloroform, udbytte 89%, smp. 252-254⁰C.

10

Eksempel 103

6-(4-hydroxybutoxy)-3-(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ -ftalazin

Krystallisationsopløsningsmiddel: Ætanol/Kloroform, udbytte 40%, smp. 180-182⁰C.

15

Eksempel 104

4-/7 $\bar{3}$ -(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin-6-yl/-oxy $\bar{7}$ -smøresyreætylester

Krystallisationsopløsningsmiddel: Ætylacetat/Ætylæter, udbytte 59%, smp. 114-117⁰C.

20

Eksempel 105

6-(2-metoxyeætoxy)-3-(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin

4,5 g 6-klor-3-(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ -ftalazin sættes til en opløsning af 0,4 g natrium i 80 ml 2-metoxyeætanol og den vundne reaktionsblanding koges under tilbagesvaling i 6 timer. Derpå afdampes opløsningsmidlet og remanensen vaskes med vand og krystalliseres fra metanol, hvorved der vindes 2,9 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 174-176⁰C.

30

35 Eksempel 106

N-(3-klorpropyl)-N-metyl-3-(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ -ftalazin-6-amin

Til 2,8 g af den ifølge eksempel 32 fremstillede N-(3-hydroxypropyl)-N-metyl-3-(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin-6-amin opløst i 30 ml kloroform sættes der

få dråber N,N-dimetylformamid og derpå 1,1 ml tionylklorid i 5 ml kloroform. Blandingen koges under tilbagesvaling i ca. 5 timer. Efter afkøling til stuetemperatur koncentrerer

5 blandingen til tørhed og remanensen optages i koldt vandigt natriumbikarbonat. Det i overskriften angivne produkt opsamles efter filtrering og krystalliseres fra ætanol. Udbytte 85%, smp. 113-115°C.

Eksempel 107

10 4-/73-(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/3,4-a7ftalazin-6-yl7-metylamino7-butannitril

2,5 g af den ifølge eksempel 106 fremstillede forbindelse opløses i 20 ml ætanol og der tilsættes 0,4 g kaliumjodid og 0,75 g kaliumcyanid. Blandingen koges under tilbage-

15 svaling i ca. 8 timer. Derpå filtreres reaktionsblandingen varmt og filtratet koncentrerer til tørhed. Remanensen optages i vand og ekstraheres to gange med 25 ml metylenklorid hver gang. De forenede organiske lag tørres over natriumsulfat og koncentrerer til tørhed. Remanensen, som er den i over-

20 skriften angivne forbindelse, krystalliserer fra metanol. Udbytte 70%, smp. 117-119°C.

Eksempel 108

25 4-/73-(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/3,4-a7ftalazin-6-yl7-metylamino7-smøresyreætylester

3,8 g af den i eksempel 107 vundne forbindelse opløses i 50 ml ætanol. Den kolde alkoholiske opløsning mættes med tørt hydrogenklorid. Blandingen koges under tilbagesvaling i ca. 6 timer, afkøles til stuetemperatur og derpå strippes opløsningsmidlet under nedsat tryk. Remanensen optages i koldt

30 vandigt natriumbikarbonat og filtreres. Det opsamlede faste stof krystalliseres med ætylæter, hvorved man vinder den i overskriften angivne forbindelse i et udbytte på 57% og med

35 smp. 103-105°C.

Eksempel 109

6-ætyltio-3-fenyl-1,2,4-triazol/3,4-a7ftalazin

1 g 50%'s natriumhydrid i mineralolie suspenderes i 50 ml vandfrit dimetylformamid og omrøres i 10 minutter. Derpå

tilsættes der langsomt en opløsning af 1,5 ml ætantiol i 10 ml vandfrit dimetylformamid og den resulterende blanding omrøres ved stuetemperatur i 30 minutter. Til sidst tilsættes der 5,9 g 6-klor-3-fenyl-1,2,4-triazol/3,4-aftalazin og reaktionsblandingen opvarmes til 50°C i 5 timer. Opløsningsmidlet afdampes under vakuum og den vundne remanens vaskes få gange med vand og krystalliseres derpå fra isopropanol, hvorved der vindes 4,7 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 190-191°C.

Eksempel 110

3-fenyl-1,2,4-triazol/3,4-aftalazin-6-tiol

Reaktionen gennemføres i det væsentlige som beskrevet i eksempel 109, men under anvendelse af et overskud af ætantiol (7 ml). Smp. 203-204°C (isopropanol).

Eksempel 111

6-ætylsulfinyl-3-fenyl-1,2,4-triazol/3,4-aftalazin

3,1 g m-klorperbenzoesyre sættes til en opløsning af 4,6 g af den i eksempel 109 vundne forbindelse i 50 ml metylenklorid og reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 5 timer. Blandingen vaskes først med fortyndet natriummetabisulfit og derpå med vandigt natriumbikarbonat. Den organiske opløsning tørres over Na₂SO₄ og derpå afdampes opløsningsmidlet til dannelse af en rå remanens, som renses ved krystallisation fra ætanol, hvorved der vindes 3,7 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 147-149°C.

Eksempel 112

6-(ætylsulfonyl)-3-fenyl-1,2,4-triazol/3,4-aftalazin

Til en suspension af 4,6 g af den i eksempel 109 vundne forbindelse i 65 ml iseddikesyre sættes der 5,7 ml 36%'s H₂O₂ og reaktionsblandingen får lov til at stå ved stuetemperatur i 94 timer. Derpå fortyndes blandingen med 200 ml koldt vand og det faste stof udvindes ved filtrering og krystalliseres fra isopropanol, hvorved der vindes 4,3 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 187-189°C.

Eksempel 1136-fenyl-1,2,4-triazol/3,4-a/ftalazin-3-tiol og6-fenyl-N-(2-propenyl)-1,2,4-triazol/3,4-a/ftalazin-3-amin

16,9 g 2-propenylisotiocyanat sættes dråbevis til en suspension af 40 g 1-hydrazin-4-fenylftalazin i 200 ml vand-frit metanol. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i ca. 1 time og filtreres derpå. 49 g af det opsamlede faste stof, der har smeltepunkt 150-170°C, suspenderes i 750 ml iseddikesyre og koges under tilbagesvaling i ca. 6 timer. Den afkølede blanding filtreres, hvorved der vindes 14,8 g 6-fenyl-1,2,4-triazol/3,4-a/ftalazin-3-tiol med smp. 301-303°C (ætanol/kloroform). Den filtrerede eddikesyreopløsning indampes derpå til tørhed. Remanensen vaskes med vand, tørres, opløses i metylenklorid og vaskes helt igennem med vandigt natriumbikarbonat. Derpå afdampes opløsningsmidlet under nedsat tryk og remanensen krystalliseres fra ætylacetat, hvorved der vindes 16,2 g 6-fenyl-N-(2-propenyl)-1,2,4-triazol/3,4-a/ftalazin-3-amin med smp. 175-176°C.

20 Eksempel 1146-fenyl-1,2,4-triazol/3,4-a/ftalazin

En blanding af 30 g 4-fenyl-1-hydrazinftalazin og 200 ml triætylortoformiat koges under tilbagesvaling i 3 timer og derpå afdampes overskuddet af ortoformiat og remansen krystalliseres fra ætanol, hvorved der vindes 26 g af den i overskriften angivne forbindelse med smeltepunkt 198-199°C.

Eksempel 1158-klor-6-fenyl-1,2,4-triazol/3,4-a/ftalazin

30 Den i overskriften angivne forbindelse fremstilles ved i det væsentlige at følge samme fremgangsmåde som skitseret i eksempel 114, men ved at anvende 6-klor-4-fenyl-1-hydrazinftalazin i stedet for 4-fenyl-1-hydrazinftalazin. Smp. 189-190°C (fra ætanol).

35

Eksempel 1168-klor-3-metyl-6-fenyl-1,2,4-triazol/3,4-a/ftalazin

En blanding af 8 g 1,6-diklor-4-fenylftalazin, 4,4 g acetylhydrazin og 100 ml butanol koges under tilbagesvaling i 25 timer. Derpå afdampes opløsningsmidlet og remanensen va-

skes omhyggeligt med en lille mængde vand og krystalliseres fra ætanol, hvorved der vindes 6 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 236-238°C.

5 Eksempel 117

6-fenyl-1,2,4-triazol/3,4-a7ftalazin-3-tiol

50 ml 15%'s vandigt kaliumhydroxyd og 16,4 ml kulstofdisulfid sættes til en suspension af 32,2 g 4-fenyl-1-hydrazin-ftalazin i 400 ml ætanol og den vundne blanding koges under
10 tilbagesvaling i 5 timer, hvorpå der koncentrerer til tørhed. Remanensen opløses i 1000 ml varm 1%'s natriumhydroxyd, opløsningen filtreres og syrnes ved tilsætning af eddikesyre. Den i overskriften angivne forbindelse udvindes ved filtrering og rensning ved krystallisation fra ætanol/kloroform, hvorved
15 der vindes 35,8 g ren forbindelse med smp. 301-303°C.

Eksempel 118 og 119

Forbindelserne i de følgende eksempler fremstilles ved i det væsentlige at følge samme fremgangsmåde som skitseret
20 i eksempel 117, men ved at gå ud fra de pågældende 1-hydrazin-ftalazinderivater, som er i angivet i parentes.

Eksempel 118

6-(4-metoxyfenyl)-1,2,4-triazol/3,4-a7ftalazin-3-tiol (ud fra 4-(4-metoxyfenyl)-1-hydrazinftalazin), udbytte 93%, smp. 314-317°C (fra ætanol/kloroform).
25

Eksempel 119

8-klor-6-fenyl-1,2,4-triazol/3,4-a7ftalazin-3-tiol (ud fra 6-klor-4-fenyl-1-hydrazin-ftalazin), udbytte 88%, smp. 328-330°C
30 (fra ætanol/kloroform).

Eksempel 120

3-klor-6-fenyl-1,2,4-triazol/3,4-a7ftalazin

35 En moderat klorstrøm bobles gennem en blanding af 12 g 6-fenyl-1,2,4-triazol/3,4-a7ftalazin-3-tiol, 200 ml kloroform og vand afkølet til 0/+5°C i løbet af en periode på 3 timer. Derpå får temperaturen lov til at stige til 20°C og den organiske fase skilles fra, tørres over MgSO₄ og koncentrerer til tørhed. Den vundne remanens krystalliseres fra "Methyl

Cellosolve" ^(R), hvorved der vindes 7,8 g af den i overskriften angivne forbindelse, der har smeltepunkt ved 229-230°C.

Eksempel 121

5 3,8-diklor-6-fenyl-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin

Den i overskriften angivne forbindelse fremstilles ved i det væsentlige at følge den fremgangsmåde, der er beskrevet i eksempel 120 ved at gå ud fra 8-klor-6-fenyl-1,2,4-triazol- $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin-3-tiol. Udbytte 55%, smp. 230-233°C (fra "Methyl Cellosolve" ^(R)).

10

Eksempel 122

6-fenyl-3-(1-pyrrolidiny1)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin

En blanding af 4,5 g 3-klor-6-fenyl-1,2,4-triazol- $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin, 6 ml pyrrolidin og 40 ml ætanol hældes i en stålcylander og opvarmes til 100°C i 8 timer. Derpå afkøles blandingen og koncentrerer til tørhed ved afdampning af opløsningsmidlet. Den vundne remanens vaskes med vand og kry-

15

stalliseres fra ætanol, hvorved der vindes 3,5 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 245-247°C.

20

Eksempel 123

8-klor-6-fenyl-3-(1-pyrrolidiny1)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin

Den i overskriften angivne forbindelse fremstilles ved at følge den i eksempel 122 angivne fremgangsmåde, men ved at anvende 3,8-diklor-6-fenyl-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin i stedet for 3-klor-6-fenyl-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin. Udbytte 82%, smp. 245-248°C (fra ætanol/kloroform).

25

30

Eksempel 124

8-klor-6-fenyl-3-(2-hydroxypropyl)-metylamino $\bar{7}$ -1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin

Den i overskriften angivne forbindelse fremstilles ved i det væsentlige at følge samme fremgangsmåde som skitseret i eksempel 122, men ved at gå ud fra 3,8-diklor-6-fenyl-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin og (2-hydroxypropyl)-metylamin. Udbytte 73%, smp. 236-238°C (fra ætanol/kloroform).

35

Eksempel 1258-klor-3-ætoxy-6-fenyl-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin

En blanding af 5 g 3,8-diklor-6-fenyl-1,2,4-triazol-
/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin, 1,3 g natriumætoxyd og 40 ml absolut ætanol
5 hældes i en stål bombe og opvarmes til 100°C i otte timer.
Derpå afkøles blandingen og koncentrerer til tørhed. Den
vundne remanens tritureres med vand, filtreres og krystalli-
seres fra ætanol/kloroform, hvorved der vindes 3,3 g af den
i overskriften angivne forbindelse med smp. 226-228°C.

Eksempel 1268-klor-3-isopropyl-6-fenyl-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin

2,8 g isobutyryloylchlorid sættes til en blanding af
6,5 g 6-klor-1-hydrazin-4-fenylftalazin, 2,5 g triætylamin
15 og 70 ml vandfrit dioxan. Den vundne reaktionsblanding koges
under tilbagesvaling i 6 timer og derpå afdampes opløsnings-
midlet og remanensen vaskes omhyggeligt med en lille mængde
vand og krystalliseres til sidst fra ætanol/kloroform, hvor-
ved der vindes 6,1 g af den i overskriften angivne forbindelse
20 med smeltepunkt 214-216°C.

Eksempel 127 og 128

Følgende forbindelser fremstilles ved at følge nøjag-
tig samme fremgangsmåde som skitseret i eksempel 126, men ved
25 i stedet for isobutyryloylchlorid at anvende det syrederivat-
udgangsmateriale, der er angivet i parentes.

Eksempel 127

8-klor-3-(3-klorfenyl)-6-fenyl-1,2,4-
triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin (ud fra 3-klor-
30 benzoylchlorid), udbytte 82%, smp.
227 - 230°C (fra ætanol/kloroform).

Eksempel 128

3-karbatoxy-8-klor-6-fenyl-1,2,4-
triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin (fra oxalsyre-
35 monoætylestermonoklorid), udbytte 77%,
smp. 266-268°C (fra ætanol/kloroform).

Eksempel 129

6-(4-metoxifyenyl)-3-(metyltio)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin

4,2 g 6-(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin-3-tiol sættes til en opløsning af 0,9 g kaliumhydroxyd i 32 ml metanol og det hele omrøres ved stuetemperatur i 10 minutter. Derpå dryppes 2,1 g metyljodid langsomt ind i blandingen, som yderligere omrøres ved stuetemperatur i 4 timer. Reaktionsblandingen fortyndes med 100 ml vand, det faste stof udvindes ved filtrering og krystalliseres fra ætanol/kloroform, hvorved der vindes 4,1 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 218-220°C.

Eksempel 130

3-metyltio-6-fenyl-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin

Forbindelsen vindes i det væsentlige ved at følge den fremgangsmåde, der er beskrevet i det foregående eksempel, men ved at sætte 6-fenyl-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin i stedet for 6-(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin-3-tiol. Smp. 220-221°C (kloroform/metanol).

Eksempel 131

6-(4-metoxifyenyl)-3-(metylsulfinyl)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin

2,2 g 3-klorperbenzoesyre sættes til en opløsning af 4 g 6-(4-metoxifyenyl)-3-(metyltio)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin i 120 ml metylenklorid og den vundne blanding omrøres ved stuetemperatur i 5 timer. Opløsningen vaskes først med natriummetabisulfit og derpå med natriumbikarbonat. Den organiske opløsning tørres derpå over MgSO₄ og koncentrerer til tørhed ved afdampning af opløsningsmidlet. Den således vundne remanens krystalliseres fra ætanol, hvorved der vindes 4 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 201-203°C.

Eksempel 132

3-metylsulfinyl-6-fenyl-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin

Denne forbindelse vindes ved at følge den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel 131, men ved at sætte 6-fenyl-3-metyltio-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin i stedet for 6-(4-metoxifyenyl)-3-metyltio-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin. Smp.

215-217°C ("Methyl Cellosolve" ^(R)).

Eksempel 133

5 6-(4-metoxifyenyl)-3-(1-pyrrolidiny1)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ -ftalazin

En blanding af 3,5 g 6-(4-metoxifyenyl)-3-(metylsulfinyl)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin og 30 ml pyrrolidin opvarmes til 120-140°C i en stålbebøje i 16 timer. Derpå afkøles blandingen og overskudet af amin afdampes, hvorved der opnås en remanens, 10 som vaskes omhyggeligt med en lille mængde vand og krystalliseres fra 70%'s ætanol. Udbytte 45%, smp. 196-198°C.

Eksempel 134

15 Alternativ fremgangsmåde til fremstilling af 4-/ $\bar{7}$ $\bar{3}$ -(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin-6-yl $\bar{7}$ -oxy $\bar{7}$ -smøresyreætyl-ester.

2,9 g 6-hydroxy-3-(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin suspenderes i vandfrit N,N-dimetylformamid og der 20 tilsættes portionsvis 0,5 g 50%'s natriumhydrid i mineralolie. Under kraftig omrøring tilsættes der 2 g 4-klorsmøresyreætyl-ester og den omrørte blanding opvarmes lidt efter lidt til 60-70°C og holdes på denne temperatur i ca. 14 timer. Den afkølede blanding udhældes derpå i 400 ml vand. Den udskilte 25 vanduopløselige faste masse opløses derpå i metylenklorid, hvorpå opløsningsmidlet afdampes under nedsat tryk og det vundne faste stof krystalliseres fra ætylacetat/ætylæter, hvorved man vinder den i overskriften angivne forbindelse i et udbytte på 59% og med smeltepunkt 114-117°C.

30

Eksempel 135

4-/ $\bar{m}$ etyl/ $\bar{2}$ -/ $\bar{7}$ $\bar{3}$ -(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin-6-yl $\bar{7}$ -oxy $\bar{7}$ -ætyl $\bar{7}$ -amino $\bar{7}$ -smøresyreætylester, citrat

35 3,2 g 4-/ $\bar{N}$ -metyl-N-(2-hydroxyætyl)-amino $\bar{7}$ -smøresyreætylester opløses i 40 ml N,N-dimetylformamid og der tilsættes portionsvis 0,8 g af en suspension af 50%'s natriumhydrid i mineralolie. Blandingen omrøres i ca. 30 minutter og derpå tilsættes der 6-klor-3-(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalazin. Efter opvarmning til 60-70°C i ca. 5 timer afdampes

opløsningsmidlet under nedsat tryk og remanensen, som er basen svarende til den i overskriften angivne forbindelse, optages i vand, ekstraheres med kloroform, renses yderligere ved søjle-kromatografi og isoleres derpå som citratsaltet ved at tilsætte et lille overskud af 15% 's citronsyre. Smp. 142-145°C (metanol).

Eksempel 136

3-/73-(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/3,4-a7ftalazin-6-yl7-oxy7-2-pyrrolidinon

9,8 g 6-hydroxy-3-(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/3,4-a7ftalazin suspenderes i 100 ml N,N-dimetylformamid og der tilsættes 1,7 g 50% 's natriumhydrid i mineralolie. Blandingen opvarmes til 50-60°C og omrøres i ca. 2 timer. Efter afkøling til stuetemperatur sættes der til blandingen portionsvis 5,5 g 3-brom-2-pyrrolidon. (Dette produkt fremstilles i overensstemmelse med F. Korte, H. Wanholf, Ber. 97, 1976 (1964)). Derpå fortsættes der med omrøring i ca. 5 timer ved en temperatur på ca. 70°C. Derpå afkøles blandingen til stuetemperatur og udhældes i 800 ml vand. Remanensen, der opsamles ved filtrering, krystalliseres derpå fra ætanol/kloroform. Udbytte 82%, smp. 290-293°C.

Eksempel 137

4-amino-2-/73-(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/3,4-a7ftalazin-6-yl7-oxy7-smøresyre, hydroklorid

8 g af den i eksempel 136 vundne forbindelse koges i koncentreret saltsyre i ca. 8 timer. Efter inddampning til tørhed og krystallisation fra ætanol/ætylæter, vindes det i overskriften angivne produkt i et udbytte på 78% og med smp. 205-208°C.

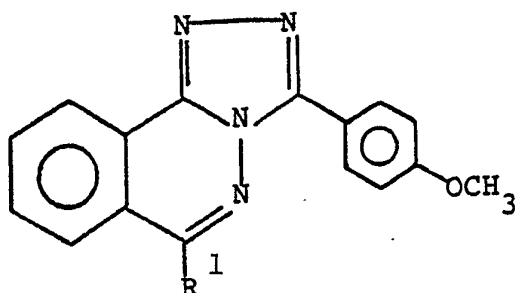
Eksempel 138

4-amino-2-/73-(4-metoxifyenyl)-1,2,4-triazol/3,4-a7ftalazin-6-yl7-oxy7-smørsyreætylester, hydroklorid

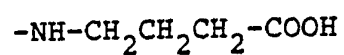
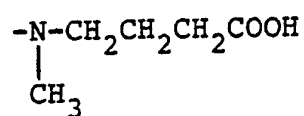
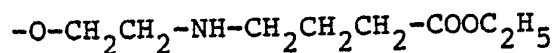
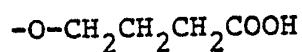
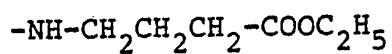
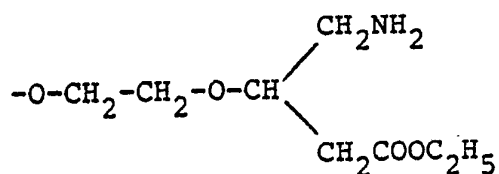
Den i eksempel 137 vundne forbindelse sættes til 250 ml af en kold hydrogenkloridmættet alkoholisk opløsning. Blandingen koges under tilbagesvaling i ca. 8 timer. De flygtige bestanddele fjernes ved inddampning under nedsat tryk og remanensen krystal-

liseres fra ætanol/ætylæter. Udbytte 81%, smp. 208-210°C.

Ved i det væsentlige at følge fremgangsmåden i de foregående eksempler vindes følgende forbindelser med den almene formel



hvor R^1 er



Fremstilling af udgangsmaterialer

Forbindelserne 4-klor-1-hydrazinftalazin, 1-hydrazin-4-fenylftalazin og 1-hydrazon-4-(4-metoxyfenyl)-ftalazin, der anvendes som udgangsmaterialer til fremstilling af forbindelserne i eksemplerne 1 til 25, 113, 114, 117 og 118 er kendte fra Helv. Chim. Acta 34, 195 (1951) og er fremstillet ved den dér beskrevne fremgangsmåde.

Forbindelsen 6-klor-4-fenyl-1-hydrazinftalazin, der anvendes som udgangsmateriale i eksemplerne 119, 126, 127 og 128, er fremstillet ved følgende fremgangsmåde: 272 g 2-benzoyl-4-klorbenzoesyre opløses i 800 ml varm ætanol og der sættes 69 ml hydrazinhydrat til den vundne opløsning. Reaktionsblandingen koges under tilbagesvaling i 1 time og afkøles derpå til lav temperatur. Det krystallinske stof, der udfældes og som udgør 204 g, udvindes ved filtrering. Smeltepunkt 267-269°C. En blanding af 200 g af det ovenfor vundne produkt og 600 ml POCl₃ opvarmes til 100°C i en time og udhældes derpå forsigtigt i 5 l isvand. Under tilsætningen dryppes lidt efter lidt koncentreret NH₄OH til vandet, således at pH af opløsningen holdes mellem 7 og 8. Når tilsætningen er tilendebragt, omrøres reaktionsblandingen i 10 minutter, hvorpå den filtreres. Det således vundne faste stof vaskes med vand og krystalliseres fra ætanol, hvorved der vindes 206 g af mellemproduktet 1,6-diklor-4-fenylftalazin med smeltepunkt 189-191°C. 210 g af denne forbindelse sættes hurtigt til en blanding af 800 ml ætanol og 400 ml hydrazinhydrat opvarmet til 50-60°C. Reaktionsblandingen koges under tilbagesvaling i 2 timer. Ved køling udkrystalliserer den ønskede forbindelse, hvorved der vindes 190 g med smeltepunkt 185-197°C.

Fremstilling af 6-hydroxy-3-(4-metoxyfenyl)-1,2,4-triazol-
/3,4-a7ftalazin

0,5 mol 6-klor-3-(4-metoxyfenyl)-1,2,4-triazol/3,4-a7-ftalazin og smeltet vandfrit natriumacetat i eddikesyre opvarmes til tilbagesvalingstemperaturen i ca. 1 time. Opløsningsmidlet afdampes under nedsat tryk, hvorpå remanensen optages i vand, opsamles ved filtrering og krystalliseres fra ætanol/kloroform. På denne måde vindes det i overskriften angivne produkt i et udbytte på 85% med smp. 307-309°C.

De her omhandlede forbindelsers farmakologiske egenskaber undersøgtes først ved at underkaste dem benzodiazepin-receptor-bindingsprøven in vitro. Ved denne prøve, som blev udført ved i det væsentlige at følge den metode, der er beskrevet af H. Möhler og T. Okada i Life Sciences, bind 20, 2101-2110 (1977) bestemtes de afprøvede forbindelsers affinitet for ^3H -diazepam-receptoren kvantitativt ved at måle de afprøvede forbindelsers inhibering af specifik ^3H -diazepam-binding til rottehjernemembraner. Resultatet vundet for nogle repræsentative forbindelser for de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er opstillet i Tabel 5 nedenfor. I denne tabel er inhibering udtrykt i form af en inhiberingskonstant K_i , som er defineret som $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + C/K_D)$, hvor IC_{50} er koncentrationen af prøveforbindelsen, der kræves til at fortrænge 50% af den specifikke ^3H -diazepam-binding, C er ^3H -diazepam-koncentrationen og K_D er affinitetskonstanten af ^3H -diazepam for dens receptor ($3,4 \times 10^{-9}\text{M}$).

Forbindelser med høj affinitet for receptoren vil fortrænge ^3H -diazepam ved lave koncentrationer (lave IC_{50} -værdier) og er derfor karakteriseret ved en lav K_i -værdi. For at lette forståelsen er inhiberingskonstanterne for nogle kendte benzodiazepiner angivet under den stiplede linie i Tabel 5.

TABEL 5

Forbindelse ifølge eksempel
Nr.

 K_i

27	$1,6 \times 10^{-8}$
29	$2,8 \times 10^{-8}$
30	$1,8 \times 10^{-8}$
31	$1,7 \times 10^{-8}$
32	$9,68 \times 10^{-10}$
35	$4,6 \times 10^{-8}$
36	$4,8 \times 10^{-8}$
41	$2,1 \times 10^{-8}$
42	$5,7 \times 10^{-8}$
43	$1,6 \times 10^{-8}$
44	$5,7 \times 10^{-8}$
45	$3,2 \times 10^{-8}$
46	$1,4 \times 10^{-8}$
47	$3,9 \times 10^{-9}$
51	$4,0 \times 10^{-8}$
64	$2,0 \times 10^{-8}$
67	$2,7 \times 10^{-9}$
72	$1,5 \times 10^{-9}$
73	$2,1 \times 10^{-7}$
74	$1,7 \times 10^{-8}$
75	$2,9 \times 10^{-8}$
79	$2,7 \times 10^{-9}$

TABEL 5 (fortsat)

	Forbindelse ifølge eksempel nr.	Ki
5		
	85	$7,8 \times 10^{-9}$
	101	$2,9 \times 10^{-9}$
10	103	$4,27 \times 10^{-10}$
	104	$8,06 \times 10^{-10}$
	105	$0,9 \times 10^{-9}$
	107	$5,65 \times 10^{-10}$
15	108	$5,24 \times 10^{-10}$
	112	$6,0 \times 10^{-8}$

20

25

Diazepam	$1,89 \times 10^{-9}$
Oxazepam	$5,2 \times 10^{-9}$
Flurazepam	$8,58 \times 10^{-9}$

30

35

Nogle af de i ovennævnte liste angivne forbindelser afprøvedes også in vivo ved de farmakologiske prøver, der menes at være forudsigelige for anxiolytisk virkning hos mennesker. Klassiske farmakologiske prøver der anvendes til at fastslå den angstlindrende virkning var den betingede undgåelsesprøve og antipentylentetrazolprøven hos mus. Den betingede undgåelsesprøve gennemførtes i overensstemmelse med den metode, der er beskrevet af Cook og Weidley i Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957, 66, 740, og senere modificeret af Maffii (J. Pharm. and Pharmacol., 1959, 11, 129-139). Ved denne prøve placeres en rotte i et kammer med et netgulv, hvorigennem der kan tilføres elektriske stød. Dette kammer er også udrustet med en summer og med træstang, der er elektrisk isoleret, som er nedhængt fra loftet af forsøgskammeret. Dyret lærer hurtigt at undgå stød ved at kravle på stangen (ubetinget respons - U.R.) og at kravle på stangen som reaktion på summeren alene (betinget undgåelsesrespons - C.R.). Efter yderligere udsættelse for situationen bliver rotten betinget og kravler op på stangen før summeren aktiveres. Når denne reaktion bliver stabil betragtes rotten som havende udviklet en sekundært betinget respons (CR_2).

Det lægemiddel, der skal undersøges, indgives derpå til disse i lang tid trænede dyr og dets afbetingnings-virkning bestemmes. Ved de udførte forsøg blev der benyttet hanrotter af CFHB-Wistar-stammen med en vægt på 200-450 g og det viste sig at doser på mellem ca. 1/30 og 1/10 af de tilsvarende LD_{50} -værdier af forbindelserne ifølge eksemplerne 30, 31, 45, 54, 67, 72, 73, 93, 95, 105, 112 og 114 er effektive ved intraperitoneal indgift til at inhibere den sekundært betingede respons (CR_2) uden at påvirke den primært betingede og den ubetingede respons (CR og U.R.). Desuden er nogle af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelsers virkning blevet afprøvet ved antipentylentetrazolprøven hos mus. Forsøgene blev udført ved i det væsentlige at følge den metodologi, der er beskrevet af Berger i J. Pharm. Exptl. Ther. 104, 468 (1952). Nærmere bestemt blev der indgivet en fatal dosis af pentylen-tetrazol (140 mg/kg s.c.) til grupper på hver ti mus 30 minutter efter at en udvalgt dosis af den potentielle antikonvulsante forbindelse. En af disse grupper, kontrolgruppen, mod-

5 tog ikke nogen antikonvulsant, men kun det konvulsante middel. Da dyrene i kontrolgruppen døde inden for 30 minutter udtryk-
tes effektiviteten af de afprøvede forbindelser i hver af de
afprøvede doser: som antallet af dyr i gruppen som stadig var
i live to timer efter indgiften af pentylentetrazol ud af det
samlede antal dyr i gruppen (10).

De ved disse forsøg vundne resultater er angivet i
Tabel 6 nedenfor.

10

TABEL 6

	Forbindelse iføl- ge eksempel nr.	LD ₅₀ mg/kg i.p.	Dosis (mg/kg i.p.)	Beskyttet/be- handlet
15	31	≥300	10 20	6/10 9/10
	67	≥300	5 10	4/10 8/10
20	105	~500	15 25	3/10 8/10

25

30

35

Det fremgår af det ovenfor anførte, at de ifølge opfin-
delsen fremstillede forbindelser kan anvendes som angstlin-
drende midler. Således kan forbindelserne anvendes i farma-
ceutiske præparater, der indeholder de omhandlede forbindel-
ser i blanding eller i forening med organiske eller uorgani-
ske, faste eller flydende farmaceutiske excipienter, og de
kan anvendes til enteral eller parenteral indgift. Passende
excipienter er stoffer, som ikke reagerer med de hidtil ukend-
te forbindelser, som fx vand, gelatine, laktose, stivelse,
magniumstearat, talkum, vegetabilsk olie, benzylalkohol,
polyalkylenglykoler eller andre medicinske excipienter. De
omhandlede forbindelser kan indgives ad forskellige veje:
Medens den foretrukne indgiftsvej er den orale, kan der også
anvendes intramuskulær eller intravenøs indgift. Til oral
indgift opbygges stofferne i sådanne former som tabletter,
dispergerbare pulvere, kapsler, granulater, safter, eliksirer
og opløsninger. Til intravenøs eller intramuskulær indgift

indføres de aktive ingredienser i injicerbare dosisformer. Sådanne præparater formuleres på indenfor teknikken kendt måde. Doseringen af de omhandlede forbindelser i overensstemmelse med antiangst-behandling vil afhænge af forskellige faktorer, som indbefatter hvilken forbindelse, der anvendes, indgiftsvejen og den type behandling, der ønskes. Der kan imidlertid opnås gode resultater ved at indgive de omhandlede forbindelser i en daglig dosis inden for området mellem ca. 0,1 til ca. 2,0 g fortrinsvis indgivet i delte doser. Det er imidlertid klart, at en daglig dosis uden for det angivne område også kan anvendes i afhængighed af individuelle betingelser hos det individ, der skal behandles. Med den foreliggende opfindelse opnås der således et terapeutisk præparat, der omfatter fra ca. 25 til ca. 250 mg af en af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser sammen med et farmaceutisk acceptabelt bærestof.

Fx kan de aktive forbindelser med formel I formuleres på følgende måde:

En kapsel fremstilles med

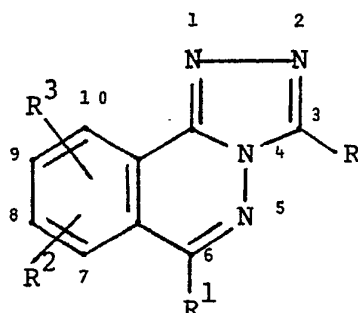
20	3-(4-metoxyfenyl)-6-(di(2-metoxyetyl)-amin)-1,2,4-triazol-3,4-a-ftalazin	200 mg
	Sakkarose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	5 mg
	Natriumdioktylsulfosuccinat	1,8 mg
	Magniumstearat	10 mg
25	Majsstivelse	q.s. til 300 mg

En tablet fremstilles med

	6-(2-metoxyætoxy)-3-(4-metoxyfenyl)-1,2,4-triazol-3,4-a-ftalazin	150 mg
30	Sakkarose	30 mg
	Polyvinylpyrrolidon	5 mg
	Natriumdioktylsulfosuccinat	1,4 mg
	Magniumstearat	8 mg
35	Majsstivelse	q.s. til 250 mg

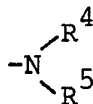
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af et s-triazol[3,4-a]-
ftalazin med den almene formel



I

hvor R er hydrogen, hydroxy, C_{1-6} alkyl, fenyl, fenyl substitue-
ret med 1 til 3 substituenten valgt blandt C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy,
klor, fluor, brom, jod, fenyl, hydroxy, amino, mono- eller di-
 C_{1-4} alkylamino, C_{2-4} alkanoylamino, piperidino, cyan, nitro,
trifluormetyl, karboxy og karbamyl, eller R er karbo- C_{1-4} -
alkoxy, klor, merkapt, C_{1-4} alkyltio, C_{1-4} alkylsulfinyl,
 C_{1-4} alkylsulfonyl, en aminogruppe eller substitueret amino-
gruppe med formelen

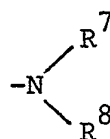


hvor R^4 og R^5 uafhængigt af hinanden hver er hydrogen, C_{1-4} -
alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkyl substitueret med en eller to
grupper, der uafhængigt af hinanden er valgt blandt hydroxy,
 C_{1-4} alkoxy, halogen, karboxy, cyan, aminokarbonyl, mono- eller
di- C_{1-4} alkylaminokarbonyl, C_{1-4} alkoxykarbonyl, C_{1-4} alkoxytio-
karbonyl og C_{1-4} alkyltiokarbonyl, eller R^4 og R^5 uafhængigt
af hinanden hver er eventuelt substitueret fenyl- C_{1-4} -
alkyl, hvor alkyl delen såvel som fenyl delen kan være substitu-
eret som defineret ovenfor, eller hvor R^4 og R^5 tilsammen og
sammen med det hosliggende nitrogenatom repræsenterer en
mættet 4-, 5-, 6- eller 7-leddet heterocyklisk ring, der eventuelt
indeholder et yderligere heteroatom valgt blandt nitrogen,
oxygen og svovl og som eventuelt bærer en eller to substitu-
enter der uafhængigt af hinandene valgt blandt C_{1-4} alkyl,

fenyl, fenyl substitueret som angivet ovenfor, hydroxy og karbo-
C₁₋₄alkoxy eller R repræsenterer en alkoxygruppe eller cykloalk-
oxygruppe med formlen -OR⁶, hvor R⁶ er C₁₋₆alkyl, der eventuelt er
substitueret med en eller to grupper uafhængigt af hinanden valgt

blandt hydroxy, amino, mono- eller di-C₁₋₄alkylamino, C₁₋₄-
alkoxy, halogen, oxo, karboxy, aminokarbonyl, mono- eller di-
C₁₋₄alkylaminokarbonyl, C₁₋₄alkoxykarbonyl, C₁₋₄alkoxytio-
karbonyl og C₁₋₄alkyltiocarbonyl eller R⁶ er en mættet 4-,
5-, 6- eller 7-leddet heterocyklisk ring som kan indeholde
et yderligere heteroatom valgt blandt nitrogen, oxygen og
svovl og som eventuelt bærer en eller to substituent, som
uafhængigt af hinanden er valgt blandt C₁₋₄alkyl, fenyl, sub-
stitueret fenyl, hydroxy og karbo-C₁₋₄alkoxy, eller R⁶ er en
C₅₋₈cykloalkylgruppe der eventuelt er substitueret med en el-
ler flere hydroxygrupper eller C₁₋₄alkoxygrupper;

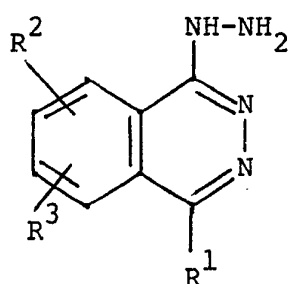
R¹ er valgt blandt halogen, hydroxy, C₁₋₄alkyltio,
C₁₋₄alkylsulfinyl, C₁₋₄alkylsulfonyl, fenyl, fenyl substitu-
eret som angivet ovenfor, en eventuelt substitueret
aminogruppe med formlen



hvor R⁷ og R⁸ er defineret som ovenfor for R⁴ og R⁵, og en
alkoxy- eller cykloalkoxygruppe med formlen OR⁹, hvor R⁹ er
defineret som for R⁶ ovenfor;

R² og R³, der er ens eller forskellige, repræsenterer
hver hydrogen, halogen, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy eller nitro,
med de forbehold at hvis R² og R³ samtidig er hydrogen og
R¹ er klor, må R være forskellig fra hydrogen, metyl, fenyl og 4-nitro-
fenyl og at når R¹ er hydroxy må R være forskellig fra fenyl;
med det yderligere forbehold, at når R og/eller R¹ er henholds-
vis -O-R⁶ eller -OR⁹, hvor R⁶ og/eller R⁹ er en mættet hetero-
cyklisk ring som defineret ovenfor, så kan heteroatomet i
denne heterocykliske ring ikke være direkte bundet til oxygen-
atomet, k e n d e t e g n e t ved, at man .

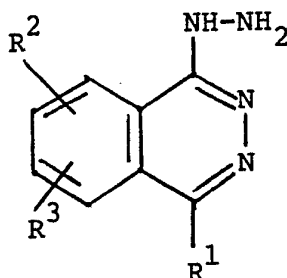
a) ringslutter et 4-substitueret 1-hydrazinftalazin med
den almene formel



II

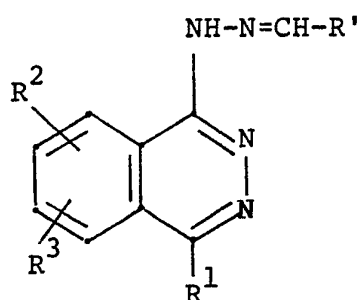
hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger, med et passende ringslutningsmiddel og om ønsket omdanner substituenten i 3-stillingen i triazol[3,4-a]ftalazinkernen på i sig selv kendt måde, eller

b) til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvori R er C_{1-6} alkyl, fenyl, substitueret fenyl eller karbo- C_{1-4} alkoxy, omsætter et 4-substitueret 1-hydrazinftalazin med den almene formel



II

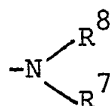
hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger, med et aldehyd med formeln $R'-CHO$, hvor R' er C_{1-6} alkyl, fenyl, substitueret fenyl eller karbo- C_{1-4} alkoxy, ringslutter den således vundne hydrazon med formeln



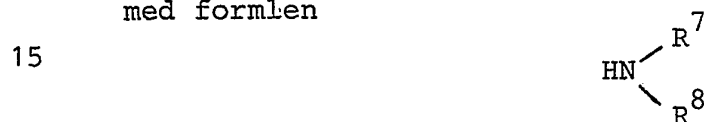
III

hvor R' , R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger, hvorefter den vundne forbindelse behandles med et oxydationsmiddel, eller

- 5 c) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvori R^1 er C_{1-4} alkyltio, amino eller substitueret amino med formlen

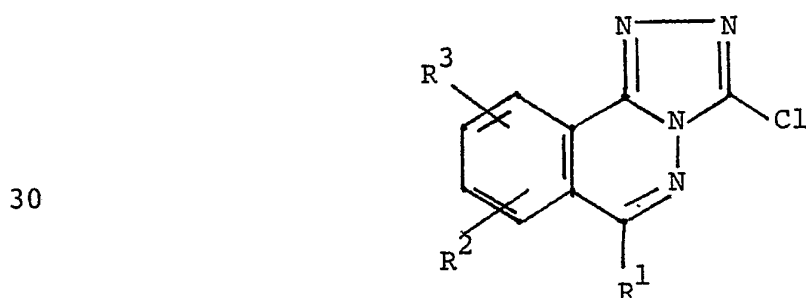


- 10 eller en alkoxy- eller cykloalkoxygruppe med formlen $-OR^9$, hvor R^7 , R^8 og R^9 har de ovenfor angivne betydninger, behandles den tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R^1 er halogen, med C_{1-4} alkantiol, en amin eller en substitueret amin med formlen

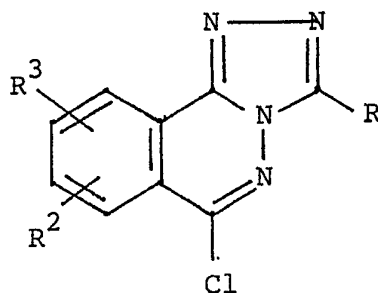


- eller et alkalimetalkoxyd eller -cykloalkoxyd med formlen $MeOR^9$, hvor R^7 , R^8 og R^9 har de ovenfor angivne betydninger og Me er en alkalimetalkation, eller
- 20 d) til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor R er OR^6 og/eller R^1 er OR^9 hvor R^6 og R^9 har de ovenfor angivne betydning, omdanner et 3-klor-s-triazolftalazin med formlen

25



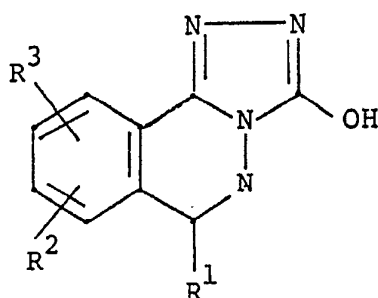
- 35 eller et 6-klor-s-triazolftalazin med formlen



5

til det tilsvarende henholdsvis 3-hydroxy- eller 6-hydroxy-derivat og omsætter det vundne mellemprodukt med et alkali-
 10 metalhydrid og derpå med en forbindelse med formlen henholdsvis XR eller XR¹, hvor X, R og R¹ har de ovenfor angivne betydninger, eller

e) til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvori R¹ er OR⁶ og/eller R¹ er OR⁹ hvor R⁶ og R⁹ har
 15 de ovenfor angivne betydninger, omsætter et 3-hydroxy-s-triazolftalazin med formlen

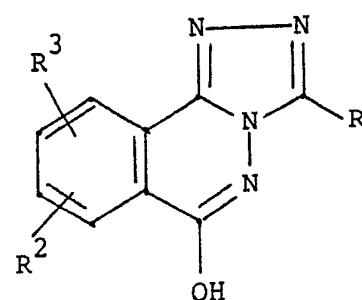


20

V

25

eller et 6-hydroxy-s-triazolftalazin med formlen



30

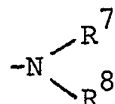
VI

med et alkalimetallhydrid og derpå med en forbindelse med formlen henholdsvis X-R eller X-R¹ hvor R og R¹ har de ovenfor angivne betydninger og X betegner klor, brom eller jod.

35

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller en forbindelse med den almene formel I, hvori R er fenyl eller substitueret fenyl, R^1 er amino eller substitueret amino med formlen

5



10

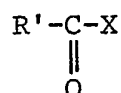
eller en alkoxy- eller cykloalkoxygruppe med formlen $-\text{OR}^9$, hvor R^7 , R^8 og R^9 har de i krav 1 angivne betydninger og R^2 og R^3 hver uafhængigt af hinanden repræsenterer hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl eller C_{1-4} alkoxy.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller 3-(4-metoxyfenyl)-6-(di-(2-metoxyetyl)-amin)-1,2,4-triazol/ $\bar{3},4\text{-a}$ /ftalazin.

15

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 a) til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvori R er hydrogen, merkaptto, C_{1-6} alkyl, fenyl, substitueret fenyl eller karbo- C_{1-4} alkoxy, k e n d e t e g n e t ved, at ringslutningsmidlet vælges blandt trialkylortoformiater, kulstofdisulfid og syre-derivater med formlen

20



25

hvor R' er C_{1-6} alkyl, fenyl, substitueret fenyl eller karbo- C_{1-4} alkoxy og X er et kloratom eller en gruppe $-\text{OR}''$, hvor R'' er metyl, etyl eller den samme gruppe med formlen

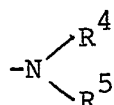
30



trifluoracetayl eller ætoxykarbonyl.

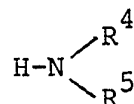
35

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 a) til fremstilling af en forbindelse med den almene forbindelse I, hvori mindst en af grupperne R og R^1 er klor, en aminogruppe eller en substitueret aminogruppe med formlen



en alkoxygruppe eller cykloalkoxygruppe med formlen $-OR^6$,
 k e n d e t e g n e t ved, at man ringslutter det tilsvarende
 4-substituerede 1-hydrazinftalazinderivat med kulstofdisulfid,
 underkaster det således vundne triazol[3,4-a]ftalazin med den
 5 almene formel I, hvor R og/eller R^1 er merkapto, oxydativ
 klorering og om ønsket fortrænger 3-klorsubstituenten (og/eller
 6-klorsubstituenten) indført på denne måde med en amin med
 formlen

10



et alkalimetalkoxyd eller -cykloalkoxyd med formlen MeOR^6 ,
 hvor R^4 , R^5 og R^6 har de i krav 1 angivne betydninger og Me
 er en alkalimetalkation.

15

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1 a) til fremstilling af en
 forbindelse med den almene formel I, hvori R er C_{1-4} alkylytio,
 C_{1-4} alkylsulfinyl eller C_{1-4} alkylsulfonyl, k e n d e t e g-
 n e t ved, at man ringslutter det tilsvarende 4-substituerede
 1-hydrazinftalazinderivat med kulstofdisulfid, omsætter den
 20 således vundne forbindelse med formel I, hvor R er merkapto,
 med et C_{1-4} alkyljodid til dannelse af den tilsvarende forbin-
 delse med formel I, hvori R er C_{1-4} alkylytio og dersom der øn-
 skes forbindelser med den almene formel I, hvori R er C_{1-4} alkyl-
 sulfinyl eller C_{1-4} alkylsulfonyl, oxyderer den således vundne
 25 forbindelse med et passende oxydationsmiddel.

30

35