



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 141727

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 498/14



(21) Ansøgning nr. 798/74 (22) Indleveret den 15. feb. 1974

(23) Løbedag 15. feb. 1974

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggelseskraften offentliggjort den 2. jun. 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(30) Prioritet begæret fra den
19. feb. 1973, 19930/73, JP

(71) TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD., 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, JP.

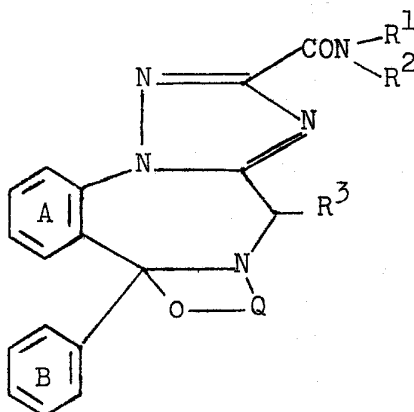
(72) Opfinder: Yutaka Kuwada, 4-3, Maedacho, Ashiya, Hyogo, JP: Hiroyuki Tawada, 17-38, Matsubaracho, Takatsuki, Osaka, JP: Kanji Meguro, 11-4, Minamihibarigaoka 1-chome, Takarazuka, Hyogo, JP.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:

Kontor for Industriel Eneret v. Svend Schønning.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af triazolobenzodiazepinderivater, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte triazolobenzodiazepinderivater med den almene formel



hvor R^1 og R^2 , som er ens eller forskellige, hver er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-6 kulstofatomer der eventuelt er substitueret med en hydroxygruppe og/eller en alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer, eller hvor R^1 og R^2 sammen med det hosliggende nitrogenatom udgør en morfolingruppe eller en 4-methylpiperazingruppe, hvor R^3 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer, hvor Q er en ætylengruppe eller en trimetylengruppe hvilke grupper eventuelt er substitueret med en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer, og hvor ringene A og B er usubstituerede eller uafhængigt af hinanden monosubstituerede med et halogenatom, en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer eller en alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Der er i forbindelse med den foreliggende opfindelse udført et omfattende studium af en række benzodiazepinderivater og det er lykkedes at syntetisere de hidtil ukendte derivater med den ovenfor angivne almene formel I, og det har vist sig at de nævnte benzodiazepin-derivater har en effektiv beroligende virkning.

Den foreliggende opfindelse er blevet til på grundlag af denne opdagelse.

Det er formålet med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe en analogifremgangsmåde til fremstilling af de ovennævnte hidtil ukendte forbindelser.

Idet man henviser til den ovenfor nævnte almene formel I, kan de som R^1 og R^2 betegnede alkylgrupper være ligekædede, grenede eller cykliske alkylgrupper med 1-6 kulstofatomer såsom metyl, ætyl, propyl, isopropyl, butyl, pentyl, cyklopentyl, hexyl eller cyklohexyl. Når en alkylgruppe R^1 eller R^2 er substitueret med en hydroxygruppe eller en alkoxygruppe, kan alkylgruppen være substitueret i en hvilken som helst stilling og med en hydroxygruppe og/eller en alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer, fx med en metoxygruppe, ætoxygruppe, propoxygruppe, isopropoxygruppe eller butoxygruppe. Sådanne substituerede alkylgrupper kan eksemplificeres med 2-hydroxyætyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 2-metoxyætyl, 2-ætoxyætyl, 3-metoxypropyl, 3-ætoxypropyl, 2-metoxypropyl eller 2-ætoxypropyl.

Alkylgruppen betegnet R^3 er en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer såsom metyl, ætyl,

propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl eller t-butyl. Alkylgruppen som kan være substitueret på Q, der er en ætylen-gruppe eller en trimetylengruppe, kan være en alkylgruppe af samme art som dem der er nævnt for R^3 .

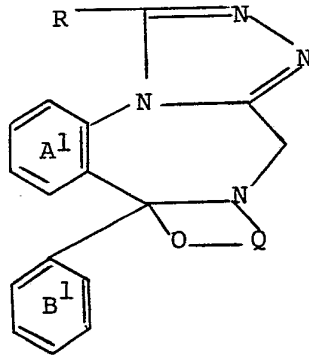
Når ringen A og/eller ringen B er substitueret, kan den pågældende ring have en substituent, der kan sidde i en hvilken som helst af de mulige stillinger.

Halogenatomet som kan være substituent i ringene A og B kan fx være fluor, klor, brom eller jod. Alkylgruppen som kan være substituent i ringene A og B kan være en alkylgruppe af samme art som dem der er nævnt for R^3 , og alkoxygruppen som kan være substituent på ringene A og B kan være en alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer ligesom dem der er nævnt for alkoxygrupper som kan være substituent på alkylgrupperne R^1 og R^2 .

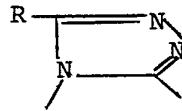
De farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne med formel I kan eksemplificeres med uorganiske salte, såsom hydroklorider, sulfater og hydrobromider eller organiske syreadditionssalte såsom acetater, oxalater, malonater, succinater, tartrater, maleater, fumarater og palmitater.

Benzodiazepinderivaterne med den ovennævnte almene formel I og deres farmaceutisk acceptable syreadditionssalte udviser en tranquilliserende virkning, en muskel-relakserende, antikonvulsiv, sedativ og søvnfremkaldende virkning. Endvidere udviser disse forbindelser lav toxicitet og kun ringe bivirkninger. Idet man udnytter disse egenskaber, kan disse forbindelser på sikker måde anvendes som tranquilisatorer, muskelrelaktanter, sedativer, antikonvulsanter og sovemidler. Når en forbindelse med formel I anvendes som et sådant lægemiddel, kan det indgives enten som sådant eller i blanding med en farmaceutisk acceptabel bærer; ekscipient og /eller fortyndingsmiddel, og oralt eller parenteralt i forskellige dosisformer såsom pulvere, granulater, tabletter, kapsler, suppositorier og injektionsblandinger. Idet dosis varierer med typen og symptomerne af den sygdom eller lidelse, der skal behandles, er den sædvanlige orale dosis omkring 0,1 til omkring 30 mg pr. dag til voksne mennesker.

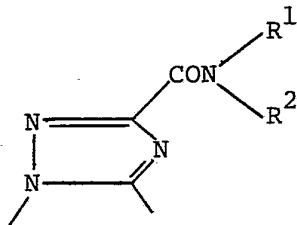
Fra DK fremlæggelsesskrift nr. 137.332 kendes beslægtede benzodiazepinderivater med lignende farmaceutiske virkninger, hvilke derivater bl.a. omfatter forbindelser med formlen



dvs. forbindelser, der adskiller sig fra de her omhandlede forbindelser med et ringsystem med formelen

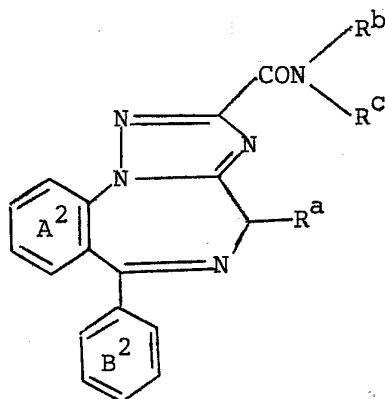


hvor R er hydrogen eller lavere alkyl, mens de ifølge nærværende opfindelse fremstillede forbindelser er karakteriseret ved at de har et ringsystem med formelen



hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger.

Fra DK patentansøgning nr. 621/73 kendes tricykliske benzodiazepinderivater med den almene formel



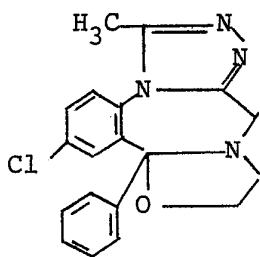
hvor R^a er hydrogen eller alkyl og R^b og R^c er hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl eller tilsammen bl.a. en morfolingruppe eller en 4-metyl-piperazingruppe. Også disse kendte forbindelser har lignende virkninger som de her omhandlede forbindelser.

Til belysning af de her omhandlede forbindelsers overlegne egenskaber i forhold til de ovennævnte kendte forbindelser er der foretaget nogle sammenligningsforsøg. Resultaterne fremgår af følgende biologiske forsøgsrapport.

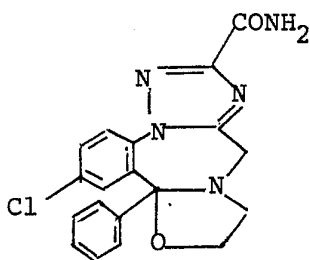
Biologisk forsøgsrapport

Sammenligningsforsøg I:

1) Undersøgte forbindelser:



A. Forbindelse kendt fra dansk fremlæggeskrift nr. 137.332



B. Forbindelse fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen

2) Antikonvulsant-virkning.

Der blev foretaget en sammenligning mellem forbindelserne A og B ved anvendelse af en anti-(maksimalt elektrochock)-metode.

Tabel

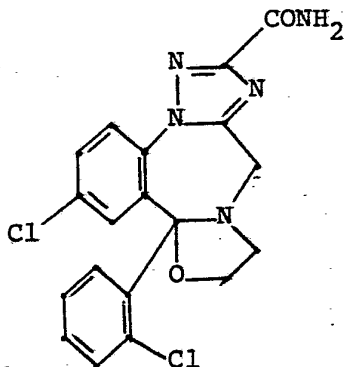
Antikonvulsant-virkning

Forbindelse	ED ₅₀ (mg/kg), mus p.o.
A	>50
B	40

Det fremgår af tabellen ovenfor, at de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er mere effektive ved antikonvulsant-prøven sammenlignet med de fra dansk fremlæggeskrift nr. 137.332 kendte forbindelser.

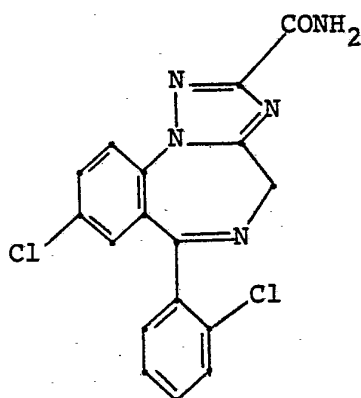
Sammenligningsforsøg II

1) Undersøgte forbindelser:



C. Forbindelse fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen:

2-klor-13a-(2-klorfenyl)-11,12-dihydro-9H,13aH-oxazol-[3,2-d]-s-triazol[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-7-karboxamid



D. Forbindelse kendt fra dansk patentansøgning nr. 621/73:

8-klor-6-(2-klorfenyl)-4H-s-triazol-[1,5-a][1,4]benzodiazepin-2-karboxamid

2) Anvendte forsøgsdyr.

ICR-JCL-hanmus vejende 20-23 g.

3) Forsøgsmetode.

Antimorfinprøve. Grupper på 10 mus behandlede med subkutan indsprøjtning af 50 mg/kg morfin-hydroklorid 30 minutter efter oral indgift af enten prøveforbindelse eller saltvand. Dyrene anbragtes individuelt i et bæger, og hyppigheden af cirkelbevægelser over en periode på 30 sekunder bestemtes i alt 6 gange med 10 minutters mellemrum efter morfinansporingen. Den samlede værdi af 6 bestemmelser beregnedes for hver gruppe og ED₅₀ som giver 50% sækning af værdien bestemtes på kurvepapir.

Kontraktionsprøve. Grupper på 8 mus underkastedes kontraktionsprøven ved forskellige intervaller efter oral indgift af prøveforbindelsen. Den muskelrelaxerende ED₅₀-værdi bestemtes ud fra antallet af mus, som mistede deres legemskontraktion eller faldt ned inden for 30 sekunder når man lod dyrene klynge sig med forbenene til en vandret wire med en diameter på 2 mm.

4) Forsøgsresultater.

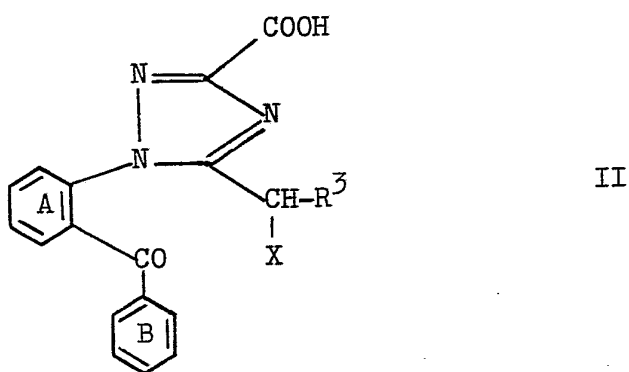
Resultaterne er vist i følgende tabel.

Tabel

Forbindelse	Antimorfinprøve ED ₅₀ (mg/kg) p.o., mus	Kontraktionsprøve ED ₅₀ (mg/kg) p.o., mus
C	1,35	>800
D	5,8	>800

Det fremgår at de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har en væsentlig lavere ED₅₀-værdi ved antimorfinprøven. Dvs. de omhandlede forbindelser er mere fremragende psykosedative midler sammenlignet med forbindelserne, der kendes fra dansk patentansøgning nr. 621/73.

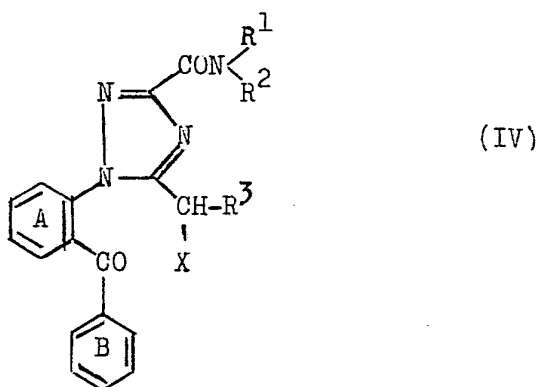
De omhandlede forbindelser med den almene formel I fremstilles ved, at man først omsætter en forbindelse med den almene formel



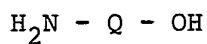
hvor X er et halogenatom og hvor R³ og ringene A og B har de tidligere angivne betydninger, eller et reaktivt derivat deraf ved carboxylgruppen, med en forbindelse med den almene formel



hvor R¹ og R² har de respektive betydninger der er angivet foran, for at opnå en forbindelse med den almene formel



hvor alle symbolerne og ringene A og B har de ovenfor angivne betydninger. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man omsætter en forbindelse med den almene formel IV med en forbindelse med den almene formel



hvor Q har de tidligere angivne betydninger, hvorefter man om ønsket omdanner den vundne forbindelse til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

Halogenatomet angivet ved X indbefatter fluor, klor, brom og jod.

Reaktive derivater ved karboxylfunktionen i forbindelsen II betegner i nærværende beskrivelse og krav estere med lavere alkylgrupper med ca. 1-4 kulstofatomer, fx metyl-, ætyl-, propyl-, isopropyl-, s-butyl- eller t-butylestere, aktive estere, fx 2,4-dinitrofenyl-, pentaklorfenyl-, N-hydroxysuccinimidoestere og andre estere, syrehalogenider, fx syreklorider eller syrebromider, og blandede syreanhydrider, fx blandede syreanhydrider med monometylkarbonat eller monoætylkarbonat.

De ovenfor nævnte alkylestere kan fremstilles ved at behandle en forbindelse med formel II med en alkohol svarende til esterens alkylidél i nærværelse af en syrekatalysator såsom saltsyre, svovlsyre eller p-toluensulfonsyre ved en temperatur i området mellem stuetemperatur og den benyttede alkohols kogepunkt. De aktive estere kan let fremstilles ved kondensering af en forbindelse med formel II med en fenol eller en hydroxylindeholdende forbindelse svarende til estergruppen, fx N-hydroxysuccinimid, 2,4-dinitrofenol eller pentaklorfenol, i nærværelse af DCC (dicyklohexylkarbodiimid). Syrehalogeniderne kan let fremstilles ved at man fx omsætter en forbindelse med formel II med et klorid eller et oxyklorid af fosfor, fx fosfortriklorid, fosfortribromid, fosforpentaklorid eller fosforoxyklorid, eller tionylklorid, om nødvendigt i et passende opløsningsmiddel, fx benzen, toluen, xylen, kloroform, diklormetan eller tetrahydrofuran, ved en temperatur på mellem -10°C og omkring kogepunktet for det anvendte opløsningsmiddel. Det blandede syreanhydrid kan ligeledes fremstilles på velkendt måde, fx ved at omsætte en forbindelse med formel II med omkring én ækvivalent af en klorkarbonsyreester i et opløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran, dioxan eller dimetylformamid i nærværelse af omkring én ækvivalent af en base, fx triætylamin, under afkøling.

Selvom det reaktive derivat ved karboxylfunktionen af forbindelsen med formel II fremstillet på den ovenfor angivne måde kan isoleres og renses hvis dette ønskes, vil det også anbefales ved de omhandlede reaktioner at anvende reaktionsblan-

dingen direkte som sådan eller remanensen efter fjernelse af opløsningsmiddel fra reaktionsblandingen.

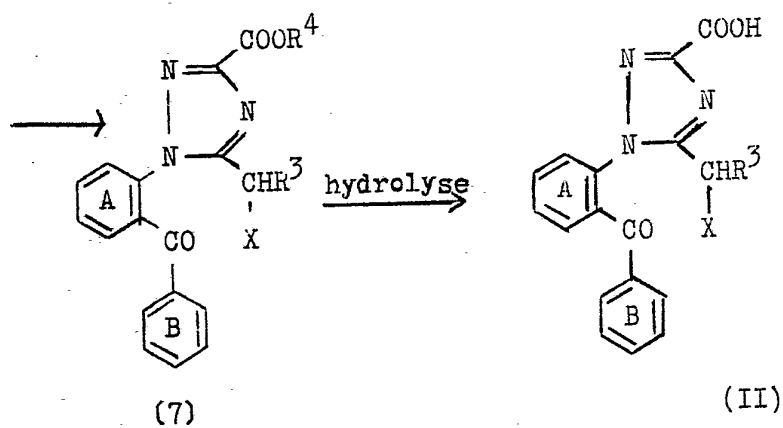
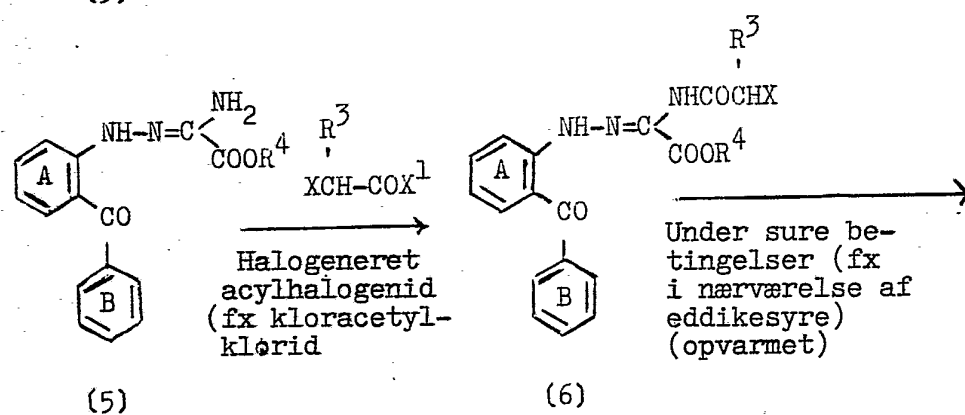
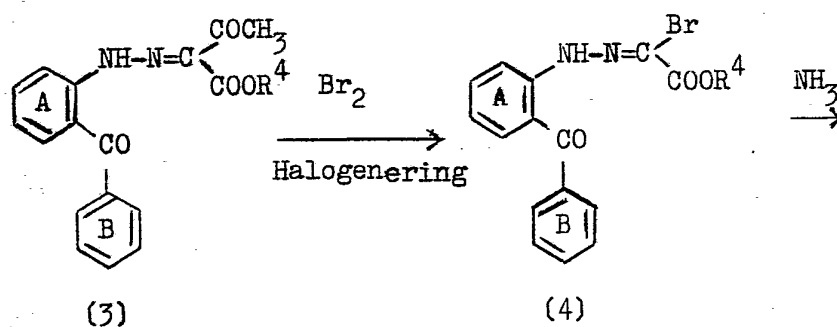
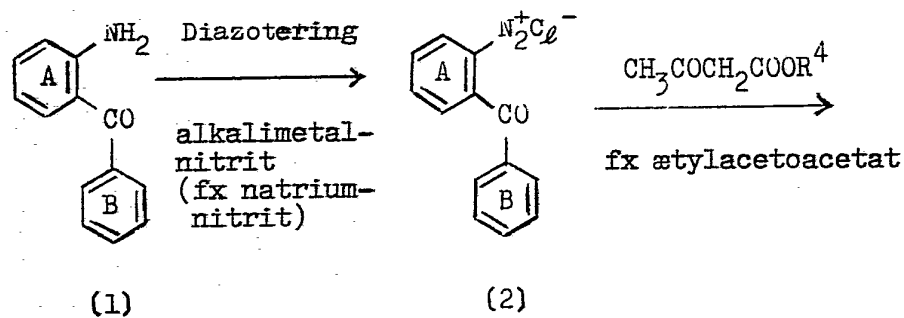
Reaktionen i trin A ved den omhandlede fremgangsmåde udføres ved at omsætte en forbindelse med formel II eller et reaktivt derivat deraf ved karboxylfunktionen med en forbindelse med formel III. Reaktionen skrider frem selv i fraværelse af et opløsningsmiddel, fordi en af reaktanterne med formel III tillige kan fungere som et opløsningsmiddel, men reaktionen kan gå for sig på en glat måde ved at anvende et opløsningsmiddel. Mens denne reaktion ikke nødvendigvis behøver et kondenseringsmiddel, især når den frie karboxylsyre med den almene formel II som sådan anvendes som en af reaktanterne, er det at foretrække at omsætningen udføres i nærværelse af et kondenseringsmiddel. Det opløsningsmiddel der skal anvendes i den foreliggende reaktion kan fx være ætylacetat og andre opløsningsmidler, såvel som de opløsningsmidler der er anvendelse ved fremstillingen af nævnte, reaktive derivat ved karboxylfunktionen i forbindelsen med formel II, for så vidt opløsningsmidlet ikke har en ugunstig virkning på reaktionen. Kondenseringsmidlet der kan anvendes indbefatter DCC (dicyklohexylkarbodiimid), karbonyldiimidazol osv. Forholdet mellem udgangsmaterialerne i denne reaktion er som regel omkring 1-10 mol af forbindelsen med formel III pr. mol af forbindelsen med formel II, og når der anvendes et kondenseringsmiddel, omkring 1 - 1,5 mol af forbindelsen III pr. mol af forbindelsen med formel II. Det skal i denne forbindelse nævnes at når forbindelsen med den almene formel III er ammoniak, kan denne anvendes i en hvilken som helst form, såsom flydende ammoniak eller vandig ammoniak. Desuden kan reaktionen undertiden accelereres og give bedre resultater når man lader et basisk stof, fx trietylamin, N-metylpiperidin og andre tertiære organiske aminer, være til stede i reaktionssystemet. Mængden af det basiske stof til dette formål er generelt talt omkring 1-3 mol pr. mol af forbindelsen med formel II. Denne reaktion kan sædvanligvis gennemføres ved afkøling til omkring stuetemperatur.

Reaktionen i trin B udføres ved at man omsætter en forbindelse med formel IV med en forbindelse med formel V. Det molære forhold forbindelse V/forbindelse IV er som regel ca. 1/1 til 1/10. Selvom reaktionen også forløber i fravær af et opløsningsmiddel, kan reaktionen forløbe glat ved anvendelse af

et opløsningsmiddel. Opløsningsmidlet kan som regel vælges blandt alkoholer, fx metanol, ætanol, propanol eller butanol, alifatiske og aromatiske kulbrinter og hæbgenerede kulbrinter, fx hexan, benzen, toluen, xylen, kloroform og diklormetan, dialkylformamid, fx dimetyl-, diætylformamid og andre formamider, og fenol. Reaktionsstemperaturen kan vælges frit indenfor et område mellem stuetemperatur og 200°C, og hvis der anvendes et opløsningsmiddel, gennemføres reaktionen som regel under opvarmning til en temperatur omkring opløsningsmidlets kogepunkt. Når man udfører reaktionen ifølge trin B kan der af og til opnås mere tilfredsstillende resultater hvis der til reaktionssystemet sættes et metaljodid, fx kaliumjodid eller natriumjodid, eller hvis forbindelsen med formel IV i forvejen behandles med et jodid. Det er desuden klart, at når forbindelsen med formel III og forbindelsen med formel V er identiske, kan den omhandlede forbindelse I fremstilles ved at gennemføre de to trin, dvs. trin A og trin B, kontinuerligt uden isolering af mellemproduktet med formel IV.

Det således vundne slutprodukt med formel I kan vindes i den ønskede renhed ved adskillelses- og rensningsmetoder, der i og for sig er kendte, såsom omkrystallisation eller kromatografi.

Forbindelsen med den almene formel II, der er en af udgangsforbindelserne ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kan fremstilles ud fra 2-aminobenzofenonderivater ad den nedenfor viste vej.

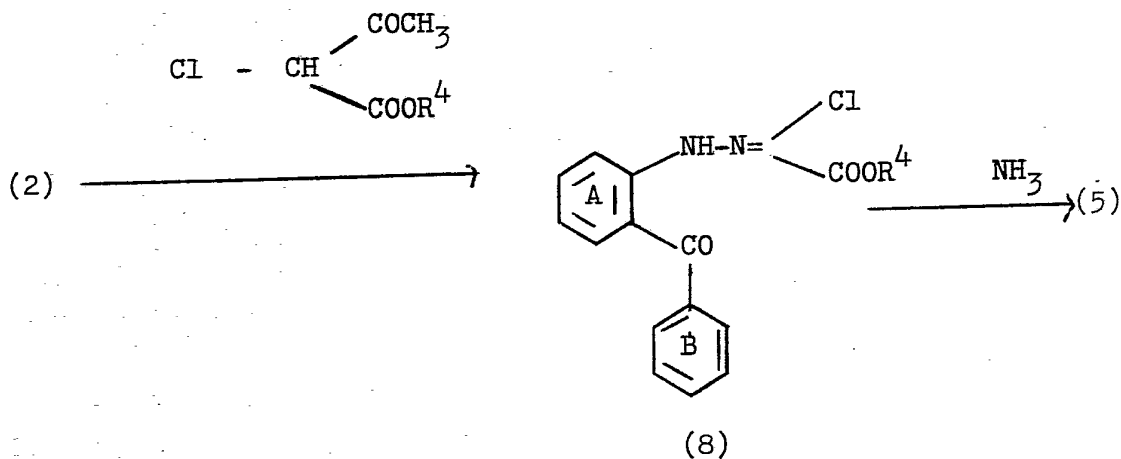


I det ovenfor viste reaktionsskema betegner R^4 en alkylgruppe mage til den der er vist for R^3 ; X^1 er et halogenatom ligesom nævnt for X; og alle de andre symboler samt ringene A og B har de tidligere angivne betydninger.

Således er 2-aminobenzofenonerne med formel 1 kendte forbindelser som allerede er beskrevet i litteraturen, fx 2-amino-5-klorbenzofenon (Journal of Chemical Society 85, 344 (1904)) og 2-amino-2',5-diklorbenzofenon (Journal of Organic Chemistry 26, 4488, (1961)).

Forbindelsen med formel 1 giver et diazoniumsalt (2) ved diazoteringsreaktion som er kendt i sig selv. Derpå sammenkobles diazoniumsalt (2) med en acetoeddikesyreester, sædvanligvis i nærværelse af et syrebindende middel, fx natriumacetat eller kaliumacetat, under anvendelse af 1 til 1,5 mol, fortrinsvis 1,1 - 1,3 mol af denne ester til diazoniumsaltet (2) fremstillet ud fra 1 mol af forbindelsen (1), hvorpå den tilsvarende (2-benzoylfenylazo)-acetoeddikesyreester med formel (3) vindes. Under anvendelse af 1-3 mol halogen, fx brom, for hvert mol af forbindelse (3) bliver nævnte forbindelse derefter behandlet i et opløsningsmiddel, der er inaktivt med hensyn til halogen (fx eddikesyre), hvorpå acetylgruppen selektivt udskiftes med halogenet, hvorved forbindelsen med formel (4) vindes. Denne forbindelse behandles med ammoniak, hvorved man vinder forbindelsen med formel (5) og derpå behandles denne med et α -halogeneret acylhalogenid, hvorved vindes forbindelsen (6). Ved behandling under sure betingelser, fx med eddikesyre eller monokloreddikesyre, ring-sluttes forbindelsen med formel (6) let under dannelse af et triazolylderivat (7). Ringslutning af (6) til (7) kan også gennemføres med en basisk forbindelse såsom imidazol og 2-metylimidazol. Forbindelsen med formel (7) kan i sig selv anvendes som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, men den kan også omdannes til en forbindelse med formel (II) ved en konventionel hydrolyse, fx ved behandling med alkalimetalhydroxyd. Ved den i nærværende beskrivelse beskrevne fremgangsmåde kan forbindelsen med formel II naturligvis også omdannes til et reaktivt derivat ved karboxylfunktionen i forbindelsen med formel II, hvilket derivat også kan anvendes som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

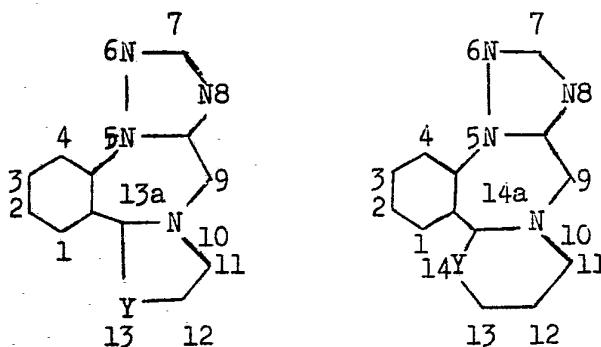
Forbindelsen med formelen (5), der er et mellemprodukt til fremstilling af udgangsforbindelsen med formel II, kan også fremstilles ad følgende alternative vej:



I det viste reaktionsskema har R^4 og ringene A og B de tidligere angivne betydninger.

Forbindelsen (8) vindes ved at sammenkoble (2) med 2-kloracetoesdikesyreester under betingelser svarende til dem der anvendes ved sammenkoblingen af (2) med acetoeddikesyreester som tidligere beskrevet. Omsætningen af (8) med ammoniak gennemføres også på en måde svarende til den der anvendes ved omsætningen af (4) med ammoniak.

I nærværende beskrivelse er substituenters stilling i forbindelsen med formel I angivet i overensstemmelse med følgende nummerering af ringsystemet:



Opfindelsen belyses nærmere i det følgende ved hjælp af nogle eksempler og nogle referenceeksempler, hvor dele betegner vægtdele med mindre andet er angivet og hvor forholdet mellem vægtdele og rumfangsdele er som forholdet mellem gram og milliliter.

Eksempel 1

Under afkøling med is og omrøring sættes 2,0 rumfangsdele ætylklorkarbonat dråbevis til en opløsning af 7,5 dele 1-(2-benzoyl-4-klorfenyl)-5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxylsyre og 2,8 rumfangsdele triætylamin i 100 rumfangsdele tørt tetrahydrofuran. Opløsningen sættes derpå dråbevis til 200 rumfangsdele isafkølet koncentreret vandig ammoniak (28%). Efter omrøring i 10 minutter fortyndes blandingen med vand og ekstraheres med ætylacetat. Ætylacetatlaget vaskes med vand og opløsningsmidlet afdestilleres. Remanensen behandles med æter, hvorved der vindes 1-(2-benzoyl-4-klorfenyl)-5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid i form af krystaller. Omkrystallisation fra ætanol giver farveløse krystaller med smeltepunkt 122-124°C (dette produkt indbefatter en halv krystal-ætanol).

Beregnet for $C_{17}H_{12}Cl_2N_4O_2$, $1/2 C_2H_5OH$:

C 54,28, H 3,80, N 14,07

fundet:

C 54,36, H 3,78, N 13,85%.

På en måde svarende til den der er beskrevet ovenfor fremstilles følgende forbindelser:

1-(2-Benzoyl-4-metylfenyl)-5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid med smeltepunkt 157-158°C (omkrystallisation fra ætanol).

1-[4-Klor-2-(2-klorbenzoyl)-fenyl]-5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid; smeltepunkt 165-166°C (omkrystallisation fra ætanol).

Eksempel 2

Til en opløsning af 0,375 del 1-(2-benzoyl-4-klorfenyl)-5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid i 4 rumfangsdele ætanol sættes 0,2 rumfangsdele ætanolamin. Blandingen tilbagesvales i 7 timer, hvorefter opløsningsmidlet afdestilleres. Der sættes

vand til remanensen og bundfaldet opsamles ved filtrering. Denne procedure giver 2-klor-13a-fenyl-11,12-dihydro-9H,13aH-oxazolo[3,2-d]-s-triazol-1,5-a-1,4-benzodiazepin-7-karboxamid som krystaller. Omkrystallisation fra ætanol/metanol giver farveløse prismer med smeltepunkt 242-243°C.

Beregnet for $C_{19}H_{16}ClN_5O_2$): C 59,76, H 4,22, N 18,34
fundet: C 59,70, H 4,10, N 17,94%.

På en måde svarende til den ovenfor beskrevne fremstilles følgende forbindelser:

11,12-Dihydro-2-metyl-13a-fenyl-9H,13aH-oxazolo[3,2-d]-s-triazol-1,5-a-1,4-benzodiazepin-7-karboxamid med smeltepunkt 260-261°C (omkrystallisation fra metanol).

2-Klor-13a-(2-klorfenyl)-11,12-dihydro-9H,13aH-oxazolo[3,2-d]-s-triazol-1,5-a-1,4-benzodiazepin-7-karboxamid med smeltepunkt 232-233°C (omkrystallisation fra metanol).

Eksempel 3

Til en under omrøring værende opløsning af 3,76 dele 1-(2-benzoyl-4-klorfenyl)-5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxylsyre og 1,4 rumfangsdele triætylamin i 60 rumfangsdele tørt tetrahydrofuran sættes dråbevis 1,0 rumfang ætylklorkarbonat under afkøling med is/salt. Efter 5 minutter sættes en opløsning af 1,2 rumfangsdel ætanolamin i 10 rumfangsdele tørt tetrahydrofuran dråbevis til blandingen. Efter afdampning af opløsningsmidlet ved under 40°C og nedsat tryk fortyndes remanensen med vand. Denne procedure giver 1-(2-benzoyl-4-klorfenyl)-5-klormetyl-N-(2-hydroxyætyl)-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid i form af krystaller. Omkrystallisation fra ætanol giver farveløse prismer med smeltepunkt 170-171°C.

Beregnet for $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O_3$): C 54,43, H 3,85, N 13,36,
fundet: C 54,21, H 3,79, N 13,17%.

Eksempel 4

En blanding af 0,82 del 1-(2-benzoyl-4-klorfenyl)-5-klormetyl-N-(2-hydroxyætyl)-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid, 0,6 rumfangsdel ætanolamin og 12 rumfangsdele ætanol tilbagesvales

i 17 timer. Blandingen fortyndes med vand og ekstraheres med kloroform. Kloroformlaget vaskes med vand og tørres over natriumsulfat. Afdampning af opløsningsmidlet efterfulgt af behandling af remanensen med ætanol giver 2-klor-11,12-dihydro-N-(2-hydroxyætyl)-13a-fenyl-9H,13aH-oxazol- $\overline{[3,2-d]}$ -s-triazol- $\overline{[1,5-a]}$ $\overline{[1,4]}$ -benzodiazepin-7-karboxamid som krystaller. Omkrystallisation fra ætanol-ætylacetat giver farveløse fine krystaller med smeltepunkt 168-169°C.

Beregnet for $C_{21}H_{20}ClN_5O_3$): C 59,22, H 4,73, N 16,45
 fundet: C 59,29, H 4,58, N 16,31%.

Eksempel 5

En blanding af 0,355 del 1-(2-benzoyl-4-metylphenyl)-5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid, 0,4 rumfangsdel isopropanolamin og 6 rumfangsdele ætanol tilbagesvales i 20 timer. Efter afdampning af opløsningsmidlet, sættes der vand til remanensen, hvilket giver 11,12-dihydro-2,12-dimetyl-13a-fenyl-9H,13aH-oxazol- $\overline{[3,2-d]}$ -s-triazol- $\overline{[1,5-a]}$ - $\overline{[1,4]}$ -benzodiazepin-7-karboxamid som krystaller. Omkrystallisation fra metanol giver farveløse prismer med smeltepunkt 245-249°C.

Eksempel 6

En blanding af 0,355 del 1-(2-benzoyl-4-metylphenyl)-5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid, 0,4 rumfangsdel 3-aminopropanol og 6 rumfangsdele ætanol tilbagesvales i 63 timer, og opløsningsmidlet afdampes. Til remanensen sættes der vand og blandingen ekstraheres med ætylacetat. Ætylacetatlaget vaskes med vand og opløsningsmidlet afdampes. Remanensen behandles med ætanol og giver 11,12-dihydro-2-metyl-14a-fenyl-9H,13H,14aH- $\overline{[1,3]}$ -oxazin- $\overline{[3,2-d]}$ -s-triazol- $\overline{[1,5-a]}$ - $\overline{[1,4]}$ -benzodiazepin-7-karboxamid som krystaller. Omkrystallisation fra vandig ætanol giver farveløse prismer der smelter ved 207-209°C.

Eksempel 7

På en måde svarende til den i eksempel 1 beskrevne og under anvendelse af 60 rumfangsdele 40% vandigt dimetylamin i stedet for 200 rumfangsdele koncentreret vandig ammoniak, vindes der 1-(2-benzoyl-4-klorphenyl)-5-klormetyl-N,N-dimetyl-1H,1,2,4-

triazol-3-karboxamid som krystaller. Omkrystallisation fra ætanol giver farveløse prismer med smeltepunkt 158-160°C.
 Beregnet for $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O_2$): C 56,59, H 4,00, N 13,89
 fundet: C 56,46, H 3,75, N 13,88%.

Eksempel 8

Under betingelser svarende til dem der er beskrevet i eksempel 2, giver behandling af 1-(2-benzoyl-4-klorfenyl)-5-klormetyl-N,N-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid med ætanolamin 2-klor-11,12-dihydro-N,N-dimetyl-13a-fenyl-9H,13aH-oxazol-[3,2-d]-s-triazol-[1,5-a]-[1,4]-benzodiazepin-7-karboxamid som krystaller. Omkrystallisation fra ætanol giver farveløse nåle som smelter ved 194-195°C.
 Beregnet for $C_{21}H_{20}ClN_5O_2$): C 61,53, H 4,92, N 17,09
 fundet: C 61,40, H 4,79, N 16,76%.

Eksempel 9

Til en under omrøring værende suspension af 5,07 dele 1-[4-klor-2-(4-metoxybenzoyl)-fenyl]-5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxylsyre-triætylammoniumsolt i 60 rumfangsdele tørt tetrahydrofuran, sættes der 1,0 rumfangsdel ætylklorkarbonat under afkøling med is-salt. Efter 5 minutters forløb sættes en opløsning af 2,6 rumfangsdele morfolin i 3 rumfangsdele tørt tetrahydrofuran til blandingen. Efter omrøring i yderligere 5 minutter fortyndes reaktionsblandingen med vand og koncentrerer under nedsat tryk. Koncentratet ekstraheres med ætylacetat og ætylacetatlaget vaskes med vand. Efter afdampning af opløsningsmidlet behandles remanensen med ætanol-vand og giver 1-[4-klor-2-(4-metoxybenzoyl)-fenyl]-5-klormetyl-3-morfolinokarbonyl-1H-1,2,4-triazol som krystaller. Omkrystallisation fra vandig ætanol giver farveløse prismer som smelter ved 180-181°C. Krystallerne er hemihydrat.

Beregnet for $C_{22}H_{20}Cl_2N_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$:

C 54,55, H 4,37, N 11,57

fundet:

C 54,73, H 4,16, N 11,53%.

Eksempel 10

En blanding af 0,475 del 1-[4-klor-2-(4-metoxybenzoyl)-

fenyl-5-klormetyl-3-morfolinokarbonyl-1H-1,2,4-triazol (hemi-hydrat), 0,3 rumfangsdel ætanolamin og 6 rumfangsdele ætanol tilbagesvales i 17 timer. Efter fortynding med vand ekstraheres blandingen med ætylacetat. Ætylacetatlaget vaskes med vand og tørres over natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes og remanensen behandles med ætanol/æster og giver 4- $\overline{2}$ -klor-11,12-dihydro-13a-(4-metoxyfenyl)-9H,13aH-oxazol- $\overline{3,2-d}$ -s-triazol- $\overline{1,5-a}$ - $\overline{1,4}$ -benzodiazepin-7-yl-karbonyl-morfolin som krystaller. Omkrystallisation fra ætanol giver farveløse nåle som smelter ved 134-135°C. Beregnet for $C_{24}H_{24}ClN_5O_4$): C 59,81, H 5,02, N 14,53 fundet: C 59,48, H 4,92, N 14,38%.

Eksempel 11

Til en under omrøring værende opløsning af 3,41 dele 1-(2-benzoylphenyl)-5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxylsyre og 1,4 rumfangsdele triætylamin i 60 rumfangsdele tørt tetrahydrofuran sættes 1,0 rumfangsdel ætylklorkarbonat dråbevis under afkøling med is-salt. Efter 10 minutters forløb sættes der dråbevis en opløsning af 2,0 dele N-metylpiperazin i 10 rumfangsdele tørt tetrahydrofuran til blandingen. Efter omrøring i yderligere 10 minutter fortyndes reaktionsblandingen med vand og ekstraheres med ætylacetat. Ætylacetatlaget vaskes med vand. Inddampning af opløsningsmidlet giver rått 1-(2-benzoylphenyl)-5-klormetyl-3-(4-metylpiperazinyl)-karbonyl-1H-1,2,4-triazol. Hertil sættes derpå 60 rumfangsdele ætanol og 3 rumfangsdele ætanolamin, og blandingen tilbagesvales i 17 timer. Reaktionsblandingen fortyndes med vand og ekstraheres med ætylacetat. Ætylacetatlaget vaskes med vand og inddampes til fjernelse af opløsningsmidlet. Remanensen behandles med ætanol/æster og giver 1- $\overline{1,12}$ -dihydro-13a-fenyl-9H,13aH-oxazol- $\overline{3,2-d}$ -s-triazol- $\overline{1,5-a}$ - $\overline{1,4}$ -benzodiazepin-7-yl-karbonyl-4-metylpiperazin som krystaller. Omkrystallisation fra acetone giver farveløse nåle med smeltepunkt 190-191°C. Beregnet for $C_{24}H_{26}N_6O_2$): C 66,95, H 6,09, N 19,52 fundet: C 66,85, H 6,05, N 19,34%.

Referenceeksempel 1

Til en under omrøring værende opløsning af 11,5 dele 2-amino-5-klorbenzofenon i 50 rumfangsdele eddikesyre og 15 rumfangsdele koncentreret saltsyre sættes dråbevis en opløsning af 3,5 dele natriumnitrit i 20 rumfangsdele vand under afkøling med is i løbet af ca. 30 minutter. Til blandingen sættes en opløsning af 13,5 dele zinkklorid og 60 rumfangsdele vand og det udfældede diazoniumsalt opsamles ved filtrering.

Derpå sættes diazoniumsaltet til en under omrøring værende opløsning af 7,8 dele ætylacetoacetat og 20 dele kaliumacetat i 200 rumfangsdele 50% ætanol. Efter omrøring af blandingen i 1 time opsamles det udskilte bundfald ved filtrering og det vaskes med vand og ætanol og tørres. Denne procedure giver krystaller af ætyl-(2-benzoyl-4-klorfenylazo)-acetoacetat. Omkrystallisation fra ætanol giver gule nåle med smeltepunkt 132-133°C. Beregnet for $C_{19}H_{17}ClN_4O_4$): C 61,21, H 4,00, N 7,52, fundet: C 61,26, H 4,17, N 7,29%.

På en måde svarende til den ovenfor beskrevne fremstilles de følgende forbindelser:

Ætyl-(2-benzoyl-4-metylfenylazo)-acetoacetat med smeltepunkt 130-131°C (omkrystallisation fra ætanol)

Ætyl- $\overline{4}$ -klor-2-(2-klorbenzoyl)-fenylazo $\overline{7}$ -acetoacetat med smeltepunkt 144-145°C (omkrystallisation fra ætanol)

Ætyl- $\overline{4}$ -klor-2-(4-metoxybenzoyl)-fenylazo $\overline{7}$ -acetoacetat, smeltepunkt 144-145°C (omkrystallisation fra ætanol).

Referenceeksempel 2

Til en opløsning af 3,7 dele ætyl-(2-benzoyl-4-klorfenylazo)-acetoacetat i 100 rumfangsdele eddikesyre sættes 4,1 dele natriumacetat og 1,5 rumfangsdele brom.

Blandingens omrøres ved stuetemperatur natten over og eddikesyren destilleres af under nedsat tryk. Remanensen fortyndes med isvand og ekstraheres med ætylacetat. Ætylacetatlaget vaskes med vand og tørres over natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleres og remanensen behandles med ætanol, hvorefter

der vindes ætyl-(2-benzoyl-4-klorfenylazo)-bromacetat som gule krystaller. Omkrystallisation fra æter giver gule nåle som smelter ved 138-139°C.

Beregnet for $C_{17}H_{14}BrClN_2O_3$: C 49,84, H 3,44, N 6,84,
fundet: C 49,62, H 3,25, N 6,81%.

På en måde svarende til den der er beskrevet ovenfor fremstilles de følgende forbindelser:

Ætyl-(2-benzoyl-4-metylfenylazo)-bromacetat; smeltepunkt 109-110°C (omkrystallisation fra ætanol),

Ætyl- $\overline{4}$ -klor-2-(2-klorbenzoyl)-fenylazo-bromacetat; smeltepunkt 144-145°C (omkrystallisation fra ætanol),

ætyl- $\overline{4}$ -klor-2-(4-metoxybenzoyl)-fenylazo-bromacetat; smeltepunkt 138-139°C (omkrystallisation fra kloroform/ætanol).

Referenceeksempel 3

Til en opløsning af 8,1 dele ætyl-(2-benzoyl-4-klorfenylazo)-bromacetat i 16 rumfangsdele æter sættes 160 rumfangsdele koncentreret vandig ammoniak. Efter omrøring af blandingen i 1 time ved stuetemperatur fraskilles æterlaget, vaskes med vand og inddampes til fjernelse af opløsningsmidlet. Den krystallinske remanens opsamles ved filtrering, vaskes med ætanol og tørres. Proceduren giver ætyl-(2-benzoyl-4-klorfenylazo)-aminoacetat. Omkrystallisation fra ætanol giver gulligt-orange nåle som smelter ved 126-127°C.

Beregnet for $C_{17}H_{16}ClN_3O_3$: C 59,05, H 4,66, N 12,15,
fundet: C 59,25, H 4,73, N 11,89%.

På en måde svarende til den beskrevne, fremstilles følgende forbindelser:

Ætyl-(2-benzoyl-4-metylfenylazo)-aminoacetat med smeltepunkt 135-136°C (omkrystallisation fra ætanol),

ætyl- $\overline{4}$ -klor-2-(2-klorbenzoyl)-fenylazo-aminoacetat, olje (dette materiale anvendes i det næste trin i reaktionen),

ætyl- $\overline{4}$ -klor-2-(4-metoxybenzoyl)-fenylazo-aminoacetat med smeltepunkt 174-176°C (omkrystallisation fra ætanol).

Referenceeksempel 4

Til en under omrøring værende blanding af 3,4 dele ætyl-(2-benzoyl-4-klorfenylazo)-aminoacetat, 2,8 dele kaliumkarbonat og 100 rumfangsdele benzen sættes 1,5 rumfangsdel kloracetylchlorid dråbevis. Blandingen omrøres i 2 timer og opvarmes derpå under tilbagesvaling i 30 minutter. Efter afkøling rystes blandingen med vand og benzenlaget fraskilles, vaskes med vand og tørres over natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleres og den krystallinske remanens opsamles ved filtrering, vaskes med vand og tørres. Proceduren giver ætyl-(2-benzoyl)-4-klorfenylazo)-kloracetyl-aminoacetat. Omkrystallisation fra metanol giver gule nåle som smelter ved 179-180°C.

Beregnet for $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_4$: C 54,04, H 4,06, N 9,95,
fundet: C 54,06, H 4,21, N 10,26%.

På tilsvarende måde fremstilles følgende forbindelser:

Ætyl-(2-benzoyl-4-metylfenylazo)-kloracetyl-aminoacetat med smeltepunkt 172-175°C (omkrystallisation fra ætanol),

ætyl-[4-klor-2-(2-klorbenzoyl)-fenylazo]-kloracetyl-aminoacetat med smeltepunkt 196-198°C (omkrystallisation fra ætylacetat),

ætyl-[4-klor-2-(4-metoxybenzoyl)-fenylazo]-kloracetyl-aminoacetat med smeltepunkt 124-126°C (omkrystallisation fra ætanol).

Referenceeksempel 5

En opløsning af 1,5 del ætyl-(2-benzoyl-4-klorfenylazo)-kloracetyl-aminoacetat i 30 rumfangsdele eddikesyre tilbagesvalles i 10 minutter, og derpå afdestilleres eddikesyren under nedsat tryk. Remanensen neutraliseres med en mættet vandig opløsning af natriumbikarbonat og ekstraheres derpå med ætylacetat. Ætylacetatlaget vaskes med vand og tørres over natriumsulfat. Efter afdampning af opløsningsmidlet behandles remanensen med n-hexan for at vinde ætyl-(2-benzoyl-4-klorfenyl)-5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxylat som krystaller.

Omkrystalliseret fra ætanol giver det farveløse nåle som smelter ved 119-120°C.

Beregnet for $C_{19}H_{15}Cl_2N_3O_3$: C 56,45, H 3,74, N 10,40
fundet: C 56,59, H 3,40, N 10,35%.

På tilsvarende måde som beskrevet fremstilles de følgende forbindelser:

Ætyl-1-(2-benzoyl-4-metylfenyl)-5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxylat med smeltepunkt 97-98°C (omkrystallisation fra ætanol),

ætyl-1- $\overline{4}$ -klor-2-(2-klorbenzoyl)-feny $\overline{1}$ -5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxylat med smeltepunkt 114-115°C (omkrystallisation fra ætanol),

ætyl-1- $\overline{4}$ -klor-2-(4-metoxybenzoyl)-feny $\overline{1}$ -5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxylat; en olie (dette materiale anvendes i det næste reaktionstrin).

Reference eksempel 6

Til en opløsning af 6,0 dele ætyl-1-(2-benzoyl-4-klorfenyl)-5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxylat i 70 rumfangsdele metanol sættes 16,5 rumfangsdele 1N natriumhydroxyd dråbevis. Hydrolysen er tilendebragt i løbet af ca. 15 minutter. Derpå sættes eddikesyre til reaktionsblandingen for at surgøre den, og opløsningsmidlet afdestilleres under nedsat tryk. Til remanensen sættes der vand, og bundfaldet opsamles ved filtrering. Proceduren giver 1-(2-benzoyl-4-klorfenyl)-5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxylsyre som krystaller. Omkrystallisation fra æter giver farveløse prizmer som smelter ved 176-177°C.

Beregnet for $C_{17}H_{11}Cl_2N_3O_3$: C 54,27, H 2,95, N 11,17
fundet: C 54,61, H 2,84, N 11,16%.

På tilsvarende måde fremstilles følgende forbindelser:

1-(2-Benzoyl-4-metylfenyl)-5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxylsyre med smeltepunkt 164-165°C (omkrystallisation fra ætanol/n-hexan),

1- $\overline{4}$ -Klor-2-(2-klorbenzoyl)-feny $\overline{1}$ -5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxylsyre; (ætanol-solvat), smeltepunkt 89-91°C (omkrystallisation fra ætanol),

1- $\overline{4}$ -Klor-2-(4-metoxybenzoyl)-feny $\overline{1}$ -5-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxylsyre; triethylammoniumsaltet der smelter ved 139-140°C (omkrystallisation fra acetone/etylacetat).

Referenceeksempel 7

Til en blanding af 15,0 dele 2-aminobenzofenon, 45 rumfangsdele eddikesyre og 2 rumfangsdele koncentreret saltsyre sættes en opløsning af 5,6 dele natriumnitrit i 16 rumfangsdele vand dråbevis under isafkøling og omrøring. Blandingen sættes derpå dråbevis til en opløsning af 15,0 dele ætyl- β -kloracetoacetat og 20 dele kaliumacetat i en blanding af 160 rumfangsdele ætanol og 35 rumfangsdele vand. Efter 15 minutter opsamles de udfældede krystaller og giver ætyl-(2-benzoylfenyl)-azokloracetat som krystaller. Omkrystallisation fra ætanol giver gule nåle som smelter ved 119-120°C.

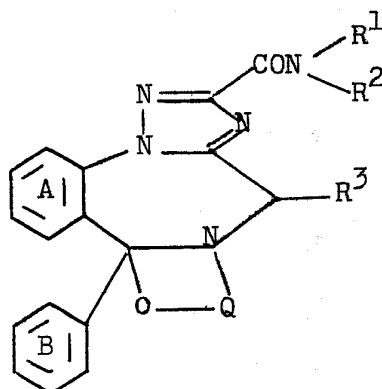
Referenceeksempel 8

Behandling af ætyl-(2-benzoylfenyl)-azokloracetat med koncentreret vandig ammoniak i ætylacetat giver ætyl-(2-benzoylfenyl)-azoaminoacetat som en olie. Derpå kloracetyleres olien med kloracetylchlorid i benzen og giver ætyl-(2-benzoylfenyl)-azokloracetyl-aminoacetat i form af krystaller. Omkrystallisering fra acetone giver gule nåle som smelter ved 164-166°C.

Cyklisering af ætyl-(2-benzoylfenyl)-azokloracetyl-aminoacetat i kogende eddikesyre giver ætyl-1-(2-benzoylfenyl)-3-klormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxylat som krystaller.

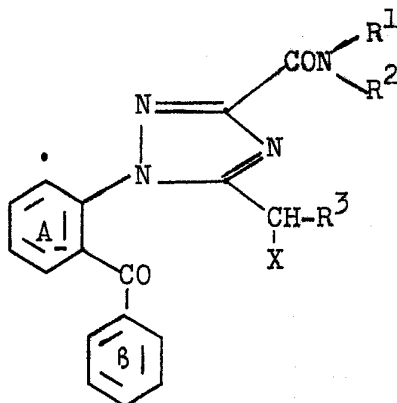
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåde til fremstilling af triazolobenzodia-
zepinderivater med den almene formel



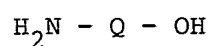
I

hvor R^1 og R^2 , som er ens eller forskellige, hver er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-6 kulstofatomer der eventuelt er substitueret med en hydroxygruppe og/eller en alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer, eller hvor R^1 og R^2 sammen med det hosliggende nitrogenatom udgør en morfolingruppe eller en 4-metyl-piperazinygruppe, hvor R^3 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer, hvor Q er en ætylengruppe eller en trimetylengruppe hvilke grupper eventuelt er substitueret med en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer, og hvor ringene A og B er usubstituerede eller uafhængigt af hinanden er monosubstituerede med et halogenatom, en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer, eller en alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved at man omsætter en forbindelse med den almene formel



IV

hvor X er et halogenatom, hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger og hvor ringene A og B er usubstituerede eller substituerede som ovenfor angivet, med en forbindelse med den almene formel



V

hvor Q har den ovenfor angivne betydning, hvorefter man om ønsket omdanner den vundne forbindelse til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

Fremdragne publikationer:

Danske patentansøgninger nr. 5118/71 (patent 137332), 621/73.