



Erfolgspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

11

621 121

21 Gesuchsnummer: 16917/75

73 Inhaber:
The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)

22 Anmeldungsdatum: 31.12.1975

72 Erfinder:
Jackson Boling Hester, jr., Galesburg/MI (US)

30 Priorität(en): 20.01.1975 US 542389

24 Patent erteilt: 15.01.1981

74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

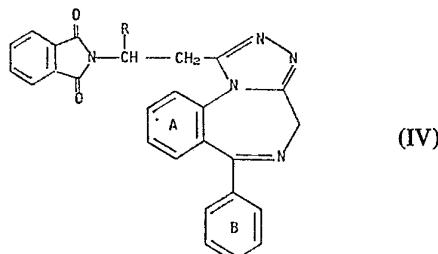
45 Patentschrift
veröffentlicht: 15.01.1981

54 Verfahren zur Herstellung von
1-(2-Phthalimidoalkyl)-6-phenyl-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepinen.

57 Es werden 1-(2-Phthalimidoalkyl)-6-phenyl-4H-s-triazolo/4,3-a//1,4/benzodiazepine der Formel

Hexamethylentetramin in einem inerten organischen Lösungsmittel cyclisiert.

Die erhaltenen Verbindungen können als Ausgangsstoffe zur Herstellung von Tranquillizern verwendet werden.

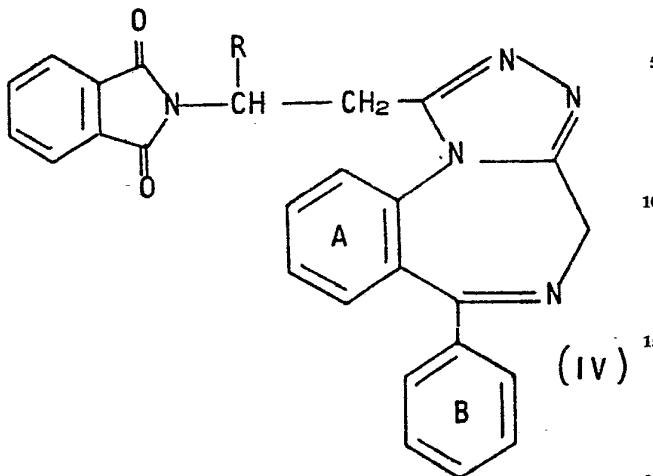


hergestellt,
worin R Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen bedeutet, der Ring A unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Nitro- oder Trifluormethylgruppe substituiert ist und der Ring B unsubstituiert oder durch 1 Chloratom oder 1 oder 2 Fluoratome substituiert ist.

Diese Verbindungen werden erhalten, indem man ein entsprechendes (4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzophenon mit Formaldehyd hydroxymethyliert. Die Hydroxymethylverbindung wird dann mit einem Halogenierungsmittel zur Halogenmethyl-Verbindung umgesetzt und diese wird schliesslich durch Behandlung mit Ammoniak oder

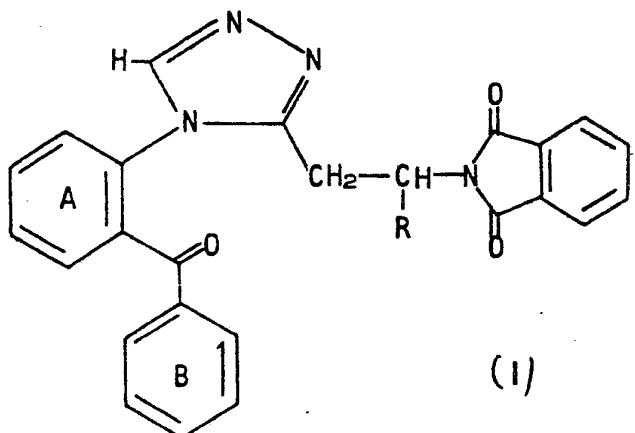
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

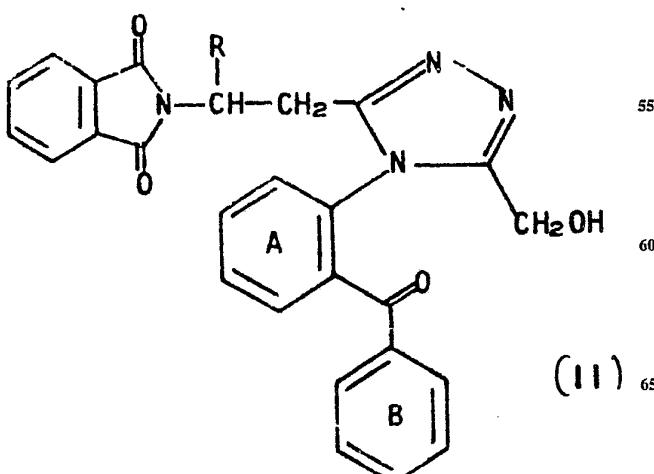


worin R Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen bedeutet, worin ferner der Ring A unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Nitro- oder Trifluormethylgruppe substituiert ist und der Ring B unsubstituiert oder durch 1 Chloratom oder 1 oder 2 Fluoratome substituiert ist, dadurch gekennzeichnet, dass man

(1) eine Verbindung der Formel

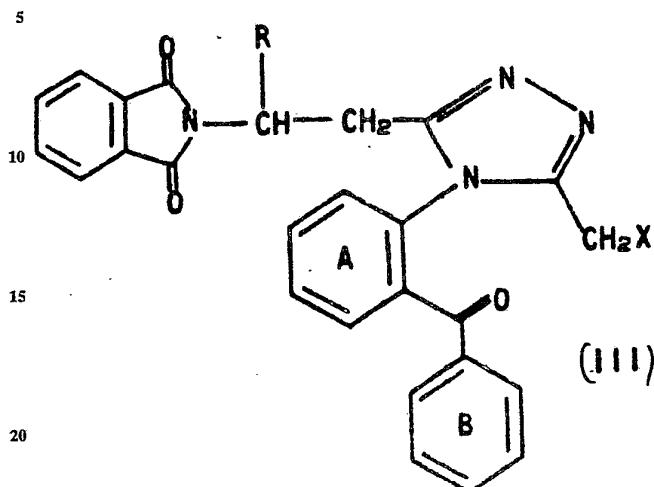


worin R und die Ringe A und B die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, mit Formaldehyd als Paraformaldehyd in einem inerten organischen Lösungsmittel auf 100 bis 140°C oder mit wässrigem Formaldehyd in einem geschlossenen Reaktionsgefäß auf 100 bis 150°C oder in Ameisensäurelösung auf die Rückflusstemperatur erhitzt unter Bildung einer Verbindung der Formel



worin R und die Ringe A und B die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen,

(2) die Verbindung der Formel II mit einem Halogenierungsmittel behandelt unter Bildung einer Verbindung der Formel



worin R und die Ringe A und B die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen und X Brom, Chlor oder Jod bedeutet, und

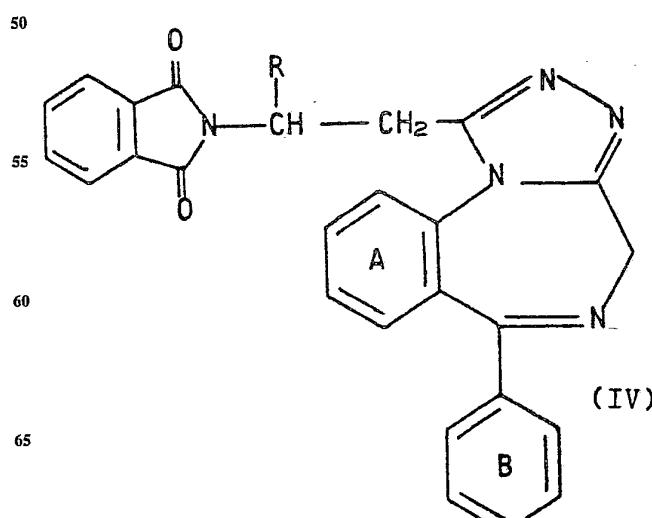
(3) die Verbindung der Formel III in einem inerten organischen Lösungsmittel mit wasserfreiem Ammoniak bei 0 bis 25°C oder mit flüssigem wasserfreiem Ammoniak bei -33°C oder mit Hexamethylentetramin in einem inerten organischen Lösungsmittel bei 50 bis 100°C zur Verbindung der Formel IV umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsverbindung 5-Chlor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsverbindung 2,5-Dichlor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsverbindung 2-Chlor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon verwendet.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1-(2-Phthalimidoäthyl)-6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3-b]benzodiazepinen der folgenden Formel

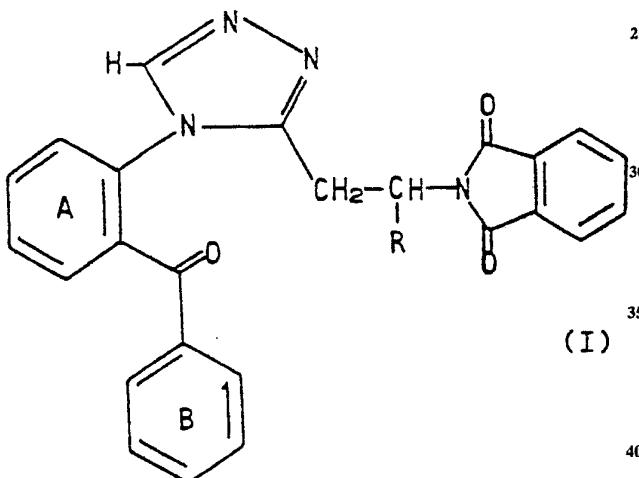


worin R Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen bedeutet, worin ferner der Ring A unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Nitro- oder Trifluormethylgruppe substituiert ist und der Ring B unsubstituiert oder durch 1 Chloratom oder 1 oder 2 Fluoratome substituiert ist.

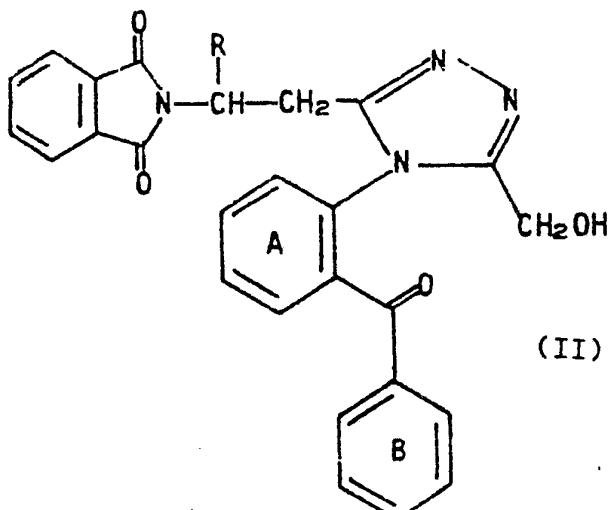
Bisher wurden Verbindungen, die denjenigen der Formel IV ähnlich sind, nach einem Verfahren hergestellt, das im U. S. Patent Nr. 3 842 090 beschrieben ist. Es handelt sich in diesem Patent um 1-Phthalimidomethyl-6-phenyl-4H-s-triazolbenzodiazepine. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man ein 2(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-benzophenon mit Formaldehyd zu entsprechenden 3-Hydroxymethylverbindung umsetzt. Diese wird dann mit Phthalimid, Triphenylphosphin und Diäthylazodicarboxylat behandelt, wobei man die entsprechende 3-Phthalimidomethylverbindung erhält. Anschliessend wird mit Formaldehyd erhitzt, wobei die entsprechende 5-Hydroxymethylverbindung entsteht. Dann behandelt man mit einem Halogenierungsmittel und schliesslich mit gasförmigem Ammoniak in Methanol.

Das vorliegende erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man

(1) eine Verbindung der Formel

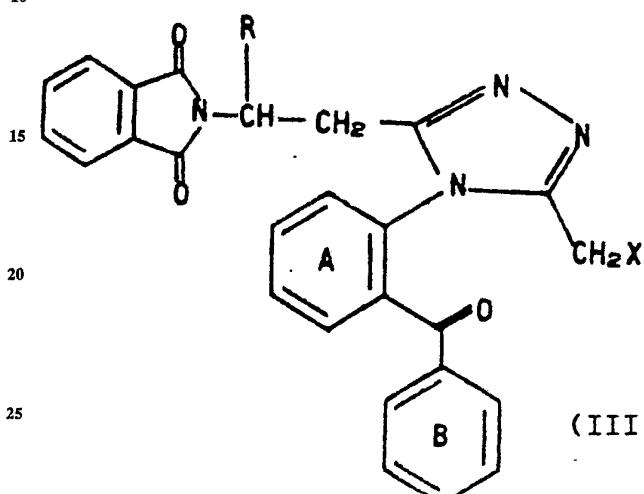


worin R und die Ringe A und B die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, mit Formaldehyd als Paraformaldehyd in einem inerten organischen Lösungsmittel auf 100 bis 140°C oder mit wässrigem Formaldehyd in einem geschlossenen Reaktionsgefäß auf 100 bis 150°C oder in Ameisensäurelösung auf die Rückflusstemperatur erhitzt unter Bildung einer Verbindung der Formel



worin R und die Ringe A und B die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen.

(2) die Verbindung der Formel II mit einem Halogenierungs-mittel behandelt unter Bildung einer Verbindung der Formel



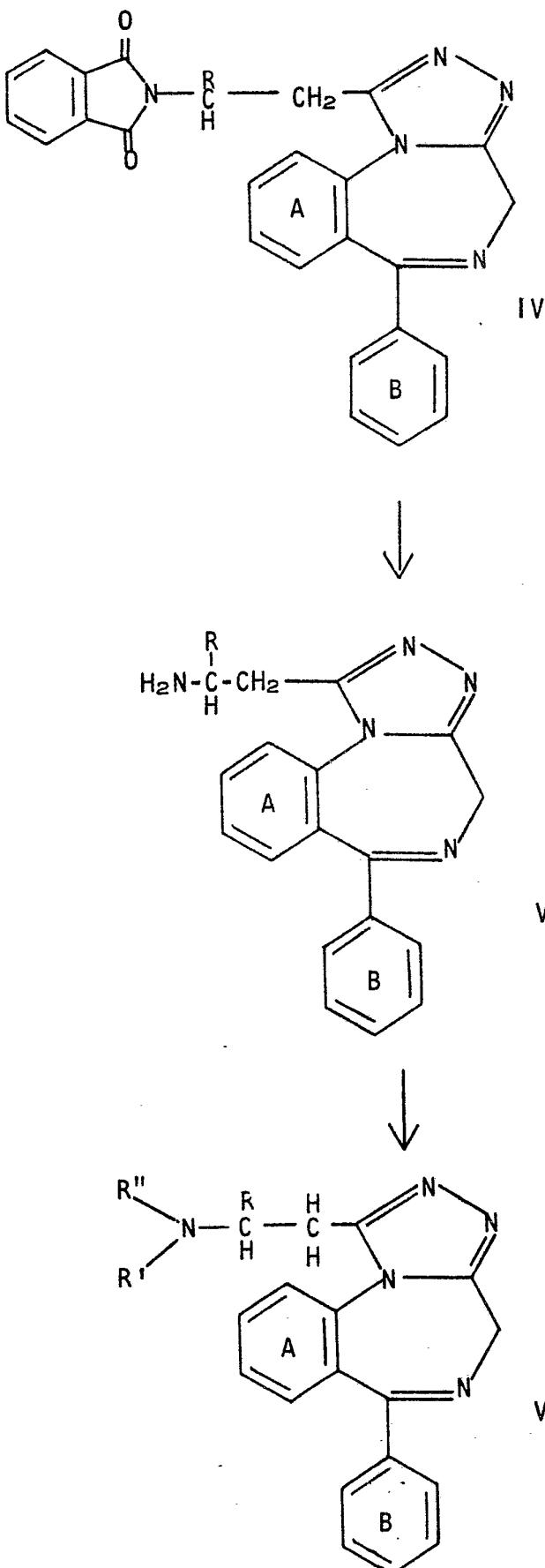
35 worin R und die Ringe A und B die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen und X Brom, Chlor oder Jod bedeutet, und

(3) die Verbindung der Formel III in einem inerten organischen Lösungsmittel mit wasserfreiem Ammoniak bei 0 bis 40 25°C oder mit flüssigem wasserfreiem Ammoniak bei -33°C oder mit Hexamethylentetramin in einem inerten organischen Lösungsmittel bei 50 bis 100°C zur Verbindung der Formel IV umsetzt.

Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass man in der zweiten Stufe die Verbindung II mit einem Halogenierungsmittel, z.B. Thionylchlorid bei 50 bis 79°C oder Phosphortribromid, in einem inerten organischen Lösungsmittel bei 0 bis 25°C oder mit Triphenylphosphin in Tetrachlorkohlenstoff oder Tetrabromkohlenstoff behandelt unter Bildung der Verbindung III. Strebt man eine Verbindung III mit X = Jod an, so kann die Brom- oder Chlorverbindung III mit Natriumjodid in Aceton in üblicher Weise umgesetzt werden, und dann wird die Verbindung der Formel III mit wasserfreiem Ammoniak in Lösung in einem inerten organischen Lösungsmittel bei 0 bis 25°C oder mit flüssigem Ammoniak bei -33°C, mit oder ohne Alkalimetalljodid als Katalysator, behandelt. Anstelle von Ammoniak kann auch Hexamethylentetramin in inertem organischen Lösungsmitteln, wie z. B. absolutem Äthanol, bei 50 bis 100°C verwendet werden.

Die in Frage kommenden Alkylreste R sind der Methyl- oder Äthylrest. Die stärker bevorzugten Verbindungen der Formel IV weisen ein Wasserstoffatom als Rest R und 8-Chlor- oder 8-Fluoratom im Ring A auf, während sie im Ring

65 B unsubstituiert oder durch Chlor oder Fluor substituiert sind. Die Verbindungen der Formel IV können in Verbindungen der Formel V oder VI nach folgendem Schema umgewandelt werden:



In obigen Formeln bedeuten R und R'' den Methyl-, Äthyl- oder Propylrest, während R und die Ringe A und B der obigen Definition entsprechen.

Bei der Umwandlung der Verbindungen IV nach V und VI kann die Verbindung IV mit Hydrazin in einem niederen Alkanol, z.B. Äthanol, 1- oder 2-Propanol behandelt werden, wobei man die Verbindung V erhält. Diese wird vorzugsweise mit einem Alkylierungsmittel, in diesem Fall z.B. Formaldehyd, Acetaldehyd oder Propionaldehyd, Natriumcyanborhydrid und Essigsäure oder mit einem Alkylhalogenid, alkyliert.

Verbindungen wie z.B. das 1-(2-Aminoäthyl)-8-chlor-6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin und 1-(2-Aminopropyl)-8-chlor-6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Formel V) und 1-[2-(Dimethylamino)-äthyl]-8-chlor-6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Formel VI) besitzen spürbare antidepressive Wirkung, die anhand von Standard-Testsystemen nachgewiesen wurde (Gegenwirkung gegen durch Oxotremorin induzierte Hypothermie, Verstärkung der Yohimbin-Toxizität und Verstärkung der Apomorphin-Wirkung). Sie besitzen auch gewisse Wirkung gegen Angstzustände und als Sedierungsmittel, die im Kamin-, Schalen- und Podest-Test und aufgrund der Gegenwirkung gegen die Nikotintoxizität nachgewiesen wurde.

Diese Verbindungen sind daher brauchbar bei an Depressionen leidenden (mit oder ohne Angstzustände) Säugetieren oder Vögeln oder beim Menschen.

Die für die Verbindungen V und VI vorgesehenen pharmazeutischen Formen umfassen Zubereitungen zur oralen, parenteralen und rektalen Verwendung, z.B. Tabletten, Pulverpäckchen, Sachets, Dragees, Kapseln, Lösungen, Suspensionen, sterile injizierbare Formen, Suppositorien, Bougien u. dgl. Als Träger und Überzugsmittel können geeignete Verdünnungsmittel wie Kohlehydrate (Lactose), Proteine, Lipide, Calciumphosphat, Maisstärke, Stearinäure, Methylcellulose u. dgl. verwendet werden. Zur Herstellung von Lösungen oder Suspensionen des Wirkstoffs können Wasser und Öle, z.B. Kokosnussöl, Sesamöl, Safranöl, Baumwollsamenoöl, Erdnussöl u. dgl. verwendet werden. Süßstoffe, Farbstoffe und Aromatisierungsmittel können zugesetzt werden.

Für Säugetiere und Vögeln können Futtervorgemische mit Stärke, Hafermehl, getrocknetem Fischfleisch, Fischmehl,

Getreidemehl u. dgl. zubereitet werden.

Als antidepressive und/oder angstlösende Mittel können die Verbindungen der Formeln V oder VI und deren Salze in Dosen von 1 bis 50 mg/kg in oralen oder injizierbaren Präparaten der obigen Art verwendet werden, um Spannungs- und Angstzustände bei Säugetieren oder Vögeln zu erleichtern, wie diese z.B. beim Verfrachten der Tiere auftreten. Größere Säugetiere von mehr als 10 kg Körpergewicht werden mit den niedrigeren Dosen tranquilisiert, während die kleineren Versuchstiere höhere Dosen pro kg benötigen.

Die Herstellung der im erfundungsgemäßen Verfahren eingesetzten Ausgangsmaterialien der Formel I wird in den Präparaten dargestellt.

Bei der Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens wird eine Verbindung der Formel I mit Formaldehyd zur Verbindung II umgesetzt. Zu dieser Reaktion verwendet man wässrigen Formaldehyd (z.B. als Formalin mit einem Formaldehydgehalt von 37%) in Wasser, Formaldehyd oder Formalin in Ameisensäure oder Paraformaldehyd in einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise in Toluol, Xylol, Chlorbenzol o. dgl. Im allgemeinen verwendet man Temperaturen von 100 bis 150°C bei Reaktionszeiten von 1 bis 48 Stunden.

Bei der bevorzugten Ausführungsform der Reaktion wird Paraformaldehyd in Toluol, Xylol oder Chlorbenzol bei etwa 120 bis 130°C und 1 bis 18 Stunden Reaktionszeit verwendet.

Wird wässriger Formaldehyd ohne weitere Lösungsmittel verwendet, so benutzt man häufig ein geschlossenes Reaktionsgefäß, 100 bis 150°C und eine Reaktionszeit von 3 bis 18

Stunden, oder man arbeitet bei wässrigem Formaldehyd und Verbindung I in Ameisensäure bei etwa 100°C unter 6- bis 24-stündigem Kochen am Rückfluss.

Nach beendeter Umsetzung kann das Produkt II in konventioneller Weise isoliert und gereinigt werden, z.B. durch Extraktion oder Chromatographie, Kristallisieren o. dgl.

Die Verbindung II wird mit einem Halogenierungsmittel, z.B. Thionylchlorid, Phosphortrichlorid oder -tribromid oder Triphenylphosphin in Tetrachlorkohlenstoff oder Tetrabromkohlenstoff in die Verbindung III überführt. Bei Thionylchlorid benötigt man kein Lösungsmittel. Das Reaktionsgemisch wird vorzugsweise 1 bis 3 Stunden auf 50 bis 79°C erwärmt. Bei Phosphortrichlorid oder -tribromid sollte ein inertes organisches Lösungsmittel verwendet werden. Zu den geeigneten Lösungsmitteln gehören Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff u. dgl. Die Temperatur bei der die Umsetzung stattfindet, beträgt gewöhnlich 0 bis 25°C und die Reaktionszeit 1 bis 6 Stunden.

Die bevorzugte Umsetzung der Verbindung II zum Produkt III in Tetrachlorkohlenstoff oder Tetrabromkohlenstoff mit Triphenylphosphin wird im allgemeinen zwischen 25 und 100°C durchgeführt. Die Jodide der Formel III können auch erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel III (X = Cl oder Br) in Aceton bei 20 bis 56°C mit Natriumjodid umsetzt.

Zur Herstellung der Verbindung III (X = Chlor) wird insbesondere Thionylchlorid bevorzugt.

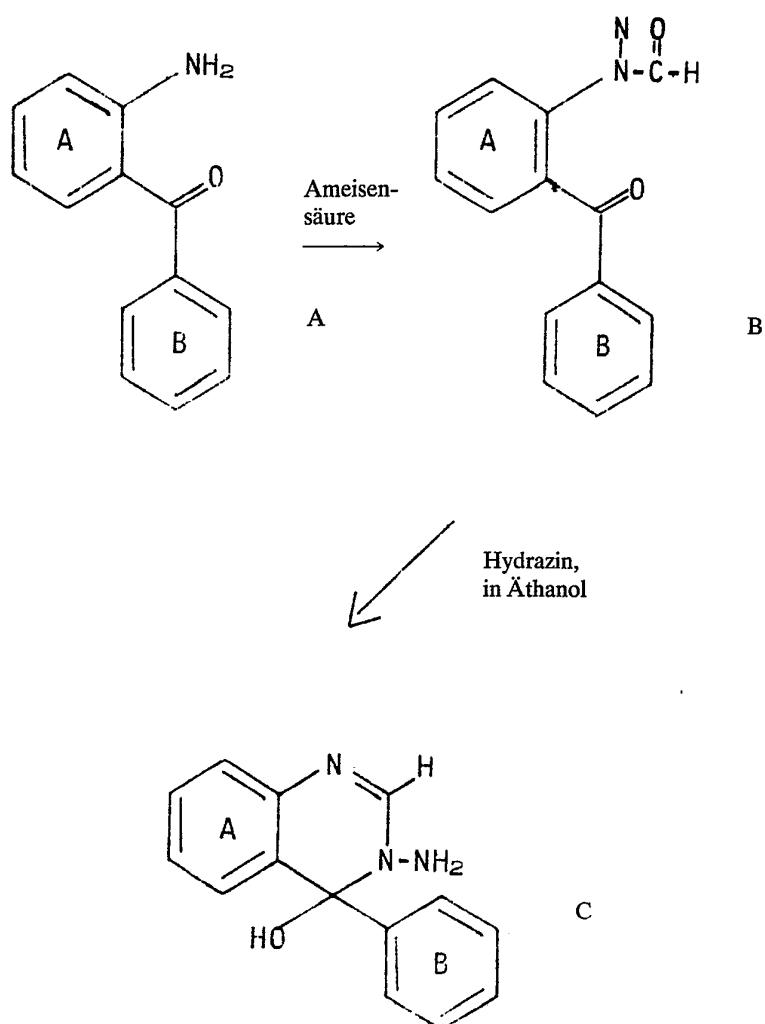
Nach beendeter Umsetzung kann das Produkt III in konventioneller Weise isoliert und gereinigt werden, d. h. z.B.

durch Extraktion, Chromatographieren und/oder Kristallisieren.

Die Verbindung III wird mit wasserfreiem Ammoniak zur Verbindung IV cyclisiert. Man kann Ammoniak als Gas, in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Äthanol, Methanol, Benzol, Toluol, Xylol, Tetrahydrofuran, Pyridin o. dgl. gelöst, bei 0 bis 25°C und Reaktionszeiten von 18 bis 72 Stunden verwenden. Auch mit flüssigem Ammoniak bei -33°C und 1 bis 18 Stunden Reaktionszeit kann man die Verbindung IV erhalten. Ferner reagiert die Verbindung III mit Hexamethylentetramin beim Rückflusskochen in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise ein Alkohol mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, unter Bildung der Verbindung IV.

Gemäß der bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens wird die Verbindung III in Lösung zu einer gesättigten Lösung von Ammoniak in einem inerten organischen Lösungsmittel der angegebenen Art zugesetzt. Häufig wird Kaliumjodid zugegeben, das die Reaktion beschleunigt. Am zweckmäßigsten arbeitet man bei Raumtemperatur (20 bis 30°C) während 6 bis 24 Stunden. Nach beendeter Umsetzung wird das Produkt gewöhnlich durch Waschen, Extraktion, Chromatographieren und/oder Kristallisieren u. dgl. isoliert und gereinigt.

Einige Ausgangsverbindungen der Präparate wurden von Dericq et al., J. Org. Chem. 36, 783 (1971) beschrieben. 25 Andere substituierte Ausgangsverbindungen der Formel C können nach dem gleichen Verfahren erhalten werden, wobei man die bekannten und verfügbaren substituierten 2-Amino-benzophenone A verwendet:



In obigen Formeln sind die Ringe A und B unsubstituiert oder wie vorstehend beschrieben substituiert.

Die erste Stufe der obigen Synthese besteht z.B. darin, dass man eine Verbindung der Formel A mit Ameisensäure behandelt unter Bildung eines Amids der Formel B. Die zweite Stufe besteht gewöhnlich darin, dass man die Verbindung B in Äthanol mit Hydrazin am Rückfluss kocht, wobei man die Verbindung C erhält.

Präparat 1

5-Chlor-1-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

A. N-(6-Chlor-4-hydroxy-4-phenyl-3(4H)-chinazolinyl)-1,3-dioxo-2-isoindolinpropionamid

Eine eiskalte Lösung von 33,1 g (0,151 Mol) 3-Phthalimidopropionsäure in 310 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Rühren in Stickstoffatmosphäre mit 29,3 g (0,166 Mol) Carbonyldiimidazol (CDI) behandelt und 1½ Stunden bei Raumtemperatur (25°C) stehengelassen. Das Gemisch wird erneut in einem Eisbad abgekühlt und mit 41,4 g (0,151 Mol) 3-Amino-6-chlor-3,4-dihydro-4-hydroxy-4-phenylchinazolin und weiteren 400 ml Tetrahydrofuran versetzt. Dieses Gemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen und dann bei verminderter Druck eingeengt, um das Tetrahydrofuran zu entfernen. Der Rückstand wird mit 600 ml wässriger Natriumbicarbonatlösung und 400 ml Methylenechlorid vermischt und auf 4°C abgekühlt. Der resultierende Niederschlag wird abfiltriert, mit Methylenechlorid gewaschen und getrocknet, wobei man das N-(6-Chlor-4-hydroxy-4-phenyl-3(4H)-chinazolinyl)-1,3-dioxo-2-isoindolinpropionamid erhält. Das Filtrat wird mit Methylenechlorid extrahiert und der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei man ein weiteres Produkt enthaltendes Öl erhält.

B. 5-Chlor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Festes und öliges Produkt gemäß Teil A werden vereinigt und mit 200 ml Essigsäure behandelt und dann 1 Stunde unter Stickstoff am Rückfluss gekocht. Die Essigsäure wird im Vakuum abgedunstet und der Rückstand wird mit Wasser und Methylenechlorid vermischt, mit Natriumbicarbonat neutralisiert und mit Methylenechlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird an 3,5 kg Silikagel mit 2% Methanol/98% Chloroform chromatographiert. Das dabei erhaltene Produkt wird kristallisiert und ergibt das 5-Chlor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon.

Präparat 2

5-Chlor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

A. 1,3-Dioxo-2-isoindolinpropionsäure-[[N-(2-benzoyl-4-chlorphenyl)-1,3-dioxo-2-isoindolinpropionamido]methylen]hydrazid

Ein Gemisch aus 2,74 g (0,01 Mol) 3-Amino-6-chlor-3,4-dihydro-4-hydroxy-4-phenylchinazolin in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran wird in einem Eisbad unter Stickstoff abgekühlt und mit 1,77 ml (0,022 Mol) trockenem Pyridin behandelt. Zu diesem Gemisch wird dann im Verlauf von 1 Stunde eine Lösung von 5,23 g (0,022 Mol) β-Phthalimidopropionylchlorid in 25 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Das Gemisch wird 1 Stunde im Eisbad und 4 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Dann wird es in kalte, verdünnte Natriumbicarbonatlösung gegossen und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem

Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei man das 1,3-Dioxo-2-isoindolinpropionsäure-[[N-(2-benzoyl-4-chlorphenyl)-1,3-dioxo-2-isoindolinpropionamido]methylen]hydrazid erhält.

5

B. 5-Chlor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Das Produkt gemäß Teil A wird mit 165 ml Toluol vermischt, mit 0,732 ml Trifluoressigsäure behandelt und unter Stickstoff 1½ Stunden auf 100 bis 110°C erhitzt. Dann wird das Gemisch im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird mit kaltem Wasser vermischt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an 300 g Silikagel mit 1,5% Methanol/98,5% Chloroform chromatographiert. Beim Kristallisieren des so erhaltenen Produkts erhält man das 5-Chlor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon.

20

Präparat 3

2',5-Dichlor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

A. 1,3-Dioxo-2-isoindolinpropionsäure-[[N-[2-(o-chlorbenzoyl)-4-chlorphenyl]-1,3-dioxo-2-isoindolin-propionamido]methylen]hydrazid

Nach der Vorschrift von Präparat 2A wird ein Gemisch aus 3-Amino-6-chlor-3,4-dihydro-4-hydroxy-4-(o-chlorphenyl)-chinazolin und Tetrahydrofuran unter Stickstoff mit Pyridin behandelt, worauf β-Phthalimidopropionylchlorid zugetropft wird. Dabei erhält man das 1,3-Dioxo-2-isoindolinpropionsäure-[[N-[2-(o-chlorbenzoyl)-4-chlorphenyl]-1,3-dioxo-2-isoindolinpropionamido]methylen]hydrazid.

35

B. 2',5-Dichlor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Nach der Vorschrift von Präparat 2B wird 1,3-Dioxo-2-isoindolinpropionsäure-[[N-[2-(o-chlorbenzoyl)-4-chlorphenyl]-1,3-dioxo-2-isoindolinpropionamido]methylen]hydrazid in Toluol mit Trifluoressigsäure behandelt und 1½ Stunden auf 100 bis 110°C erhitzt, wobei man die Titelverbindung erhält.

45

Präparat 4

2'-Chlor-5-nitro-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

A. 1,3-Dioxo-2-isoindolinpropionsäure-[[N-[2-(o-chlorbenzoyl)-4-nitrophenyl]-1,3-dioxo-2-isoindolinpropionamido]methylen]hydrazid

Nach der Vorschrift von Präparat 2A wird ein Gemisch aus 3-Amino-6-nitro-3,4-dihydro-4-hydroxy-4-(o-chlorphenyl)-chinazolin und Tetrahydrofuran unter Stickstoff mit Pyridin behandelt, worauf β-Phthalimidopropionylchlorid zugetropft wird. Dabei erhält man das 1,3-Dioxo-2-isoindolinpropionsäure-[[N-[2-(o-chlorbenzoyl)-4-nitrophenyl]-1,3-dioxo-2-isoindolinpropionamido]methylen]hydrazid.

60

B. 2'-Chlor-5-nitro-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Nach der Vorschrift von Präparat 2B wird 1,3-Dioxo-2-isoindolinpropionsäure-[[N-[2-(o-chlorbenzoyl)-4-nitrophenyl]-1,3-dioxo-2-isoindolinpropionamido]methylen]hydrazid in Toluol mit Trifluoressigsäure behandelt und 1½ Stunden auf 100 bis 110°C erhitzt, wobei man die Titelverbindung erhält.

Präparat 5

5-Fluor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon
 A. 1,3-Dioxo-2-isoindolinpropionsäure-[[N-(2-benzoyl-4-fluorophenyl)-1,3-dioxo-2-isoindolinpropionamido]methylene]hydrazid

Nach der Vorschrift von Präparat 2A wird ein Gemisch aus 3-Amino-6-fluor-3,4-dihydro-4-hydroxy-4-phenylchinazolin und Tetrahydrofuran unter Stickstoff mit Pyridin behandelt, worauf β -Phthalimidopropionylchlorid zugeropft wird. Dabei erhält man das 1,3-Dioxo-2-isoindolinpropionsäure-[[N-(2-benzoyl-4-fluorophenyl)-1,3-dioxo-2-isoindolinpropionamido]methylene]hydrazid.

B. 5-Fluor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Nach der Vorschrift von Präparat 2B wird 1,3-Dioxo-2-isoindolinpropionsäure-[[N-(2-benzoyl-4-fluorophenyl)-1,3-dioxo-2-isoindolinpropionamido]methylene]hydrazid in Toluol mit Trifluoressigsäure behandelt und 1½ Stunden auf 100 bis 110°C erhitzt, wobei man die Titelverbindung erhält.

Präparat 6

5-Chlor-2',6'-difluor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon
 A. 1,3-Dioxo-2-isoindolinpropionsäure-[[N-[2-(2,6-difluorbenzoyl)-4-chlorphenyl]-1,3-dioxo-2-isoindolinpropionamido]methylene]hydrazid

Nach der Vorschrift von Präparat 2A wird ein Gemisch aus 3-Amino-6-chlor-3,4-dihydro-4-hydroxy-4-(2,6-difluorphenyl)-chinazolin und Tetrahydrofuran unter Stickstoff mit Pyridin behandelt, worauf β -Phthalimidopropionylchlorid zugeropft wird. Dabei erhält man das 1,3-Dioxo-2-isoindolinpropionsäure-[[N-[2-(2,6-difluorbenzoyl)-4-chlorphenyl]-1,3-dioxo-2-isoindolinpropionamido]methylene]hydrazid.

B. 5-Chlor-2',6'-difluor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Nach der Vorschrift von Präparat 2B wird 1,3-Dioxo-2-isoindolinpropionsäure-[[N-[2-(2,6-difluorbenzoyl)-4-chlorphenyl]-1,3-dioxo-2-isoindolinpropionamido]methylene]hydrazid in Toluol mit Trifluoressigsäure behandelt und 1½ Stunden auf 100 bis 110°C erhitzt, wobei man die Titelverbindung erhält.

Nach der Vorschrift der obigen Präparate können auch andere Verbindungen der Formel I hergestellt werden wie z.B.:

5-Brom-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon,
 5-(Trifluormethyl)-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon,
 5-Chlor-2-[3-(2-phthalimidopropyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon,
 2,5-Difluor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon,
 5-(Trifluormethyl)-2-[3-(2-phthalimidobutyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon,
 4-Nitro-2-[3-(2-phthalimidobutyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon,
 2',5-Dichlor-2-[3-(2-phthalimidopropyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon,
 5-Brom-2'-fluor-2-[3-(2-phthalimidopropyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon,
 5-Fluor-2-[3-(2-phthalimidobutyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon,
 u. dgl.

Beispiel 1

5-Chlor-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Eine Suspension von 4,57 g (0,01 Mol) 5-Chlor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon, 3,0 g Paraformaldehyd und 100 ml Xylol wird unter Röhren in Stickstoffatmosphäre in einem bei 125°C gehaltenen Ölbad 2 Stunden erwärmt. Das resultierende Gemisch wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand wird in Chloroform gelöst, dann wird restlicher Paraformaldehyd abfiltriert und das Filtrat wird eingeengt. Der Rückstand wird an 250 g Silikagel mit Gemischen aus Methanol und Chloroform, die 1 bis 5% Methanol enthalten, chromatographiert. Das resultierende Produkt wird aus Äthylacetat kristallisiert, wobei man das 5-Chlor-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-benzophenon erhält.

Beispiel 2

5-Chlor-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Ein Gemisch aus 4,87 g (0,01 Mol) 5-Chlor-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon und 20 ml Thionylchlorid wird im Verlauf von 1 Stunde langsam auf 70°C erwärmt und 2 weitere Stunden bei 69 bis 72°C gehalten. Dann wird das Gemisch im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird mit einer eiskalten wässrigen Natriumbicarbonatlösung vermischt. Das resultierende Gemisch wird mit Chloroform extrahiert, der Extrakt wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Äthylacetat kristallisiert, wobei man das 5-Chlor-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-benzophenon erhält.

Beispiel 3

8-Chlor-6-phenyl-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin, Äthylacetat-Solvat

Eine eiskalte Lösung von 5,05 g (0,01 Mol) 5-Chlor-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-benzophenon und 100 ml Tetrahydrofuran wird unter Röhren mit 1,66 g Kaliumjodid und einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Methanol (80 ml) behandelt. Das resultierende Gemisch wird 18 Stunden bei 25°C stehengelassen und dann im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser vermischt und mit Chloroform extrahiert, der Extrakt wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus Methylenechlorid/Äthylacetat kristallisiert, wobei man das 8-Chlor-6-phenyl-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-Äthylacetat-Solvat erhält, das bei 130,5–133,5°C unter Schäumen schmilzt, sich wieder verfestigt und bei 224–226°C erneut schmilzt.

Beispiel 4

2,5-Dichlor-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Eine Suspension von 0,01 Mol 2',5-Dichlor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon, 3,0 g Paraformaldehyd und 100 ml Xylol wird unter Röhren in Stickstoffatmosphäre in einem bei 125°C gehaltenen Ölbad 2 Stunden erwärmt. Das resultierende Gemisch wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand wird in Methylenechlorid gelöst, dann wird restlicher Paraformaldehyd abfiltriert und das Filtrat wird eingeengt. Der Rückstand wird an 250 g Silikagel mit Gemischen aus Methanol und Chloroform, die 1 bis 5% Methanol enthalten, chromatographiert. Das resultierende Produkt ergibt beim Kristallisieren das 2,5-Dichlor-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon.

thyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon.

Beispiel 5

2,5-Dichlor-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Ein Gemisch aus 0,01 Mol 2,5-Dichlor-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon und 20 ml Thionylchlorid wird unter Rühen im Verlauf von 1 Stunde langsam auf 70°C erwärmt und weitere 2 Stunden bei 69 bis 72°C gehalten. Dann wird das Gemisch im Vakuum eingeengt, der Rückstand wird mit einer wässrigen eiskalten Natriumbicarbonatlösung vermischt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand ergibt beim Kristallisieren das 2,5-Dichlor-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon.

Beispiel 6

8-Chlor-6-(o-chlorphenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin

Ein eiskaltes Gemisch aus 0,01 Mol 2,5-Dichlor-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon und 100 ml Tetrahydrofuran wird mit 1,66 g Kaliumjodid und 80 ml einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Methanol behandelt. Das resultierende Gemisch wird 18 Stunden bei 25°C gehalten und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser vermischt und mit Chloroform extrahiert, der Extrakt wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Beim Kristallisieren ergibt der Rückstand das 8-Chlor-6-(o-chlorphenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin vom F. 216–220°C.

Beispiel 7

2-Chlor-5-fluor-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidopropyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Nach der Vorschrift von Beispiel 1 wird eine Suspension von 2-Chlor-5-fluor-2-[3-(2-phthalimidopropyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon mit Paraformaldehyd in Xylollösung auf etwa 122°C erhitzt, wobei man die Titelverbindung erhält.

Beispiel 8

2-Chlor-5-fluor-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidopropyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Nach der Vorschrift von Beispiel 2 wird 2'-Chlor-5-fluor-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidopropyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon mit Thionylchlorid erhitzt, wobei man die Titelverbindung erhält.

Beispiel 9

8-Fluor-6-(o-chlorphenyl)-1-(2-phthalimidopropyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin

Nach der Vorschrift von Beispiel 3 werden 2'-Chlor-5-fluor-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidopropyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon, Kaliumjodid und eine an Ammoniak gesättigte Methanollösung 24 Stunden bei 22 bis 25°C stehengelassen, wobei man die Titelverbindung erhält.

Beispiel 10

5-Nitro-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Nach der Vorschrift von Beispiel 1 wird eine Suspension von 5-Nitro-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon mit Paraformaldehyd in Xylollösung auf etwa 122°C erhitzt, wobei man die Titelverbindung erhält.

Beispiel 11

5-Nitro-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Nach der Vorschrift von Beispiel 2 wird 5-Nitro-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon mit Thionylchlorid erhitzt, wobei man die Titelverbindung erhält.

Beispiel 12

8-Nitro-6-phenyl-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin

Nach der Vorschrift von Beispiel 3 werden 5-Nitro-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon, Kaliumjodid und eine an Ammoniak gesättigte Methanollösung 24 Stunden bei 22 bis 25°C stehengelassen, wobei man die Titelverbindung erhält.

Beispiel 13

2'-Chlor-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Nach der Vorschrift von Beispiel 1 wird eine Suspension von 2'-Chlor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon mit Paraformaldehyd in Xylol auf etwa 122°C erhitzt, wobei man die Titelverbindung erhält.

Beispiel 14

2'-Chlor-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Nach der Vorschrift von Beispiel 2 wird 2'-Chlor-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon mit Thionylchlorid erhitzt, wobei man die Titelverbindung erhält.

Beispiel 15

6-(o-Chlorphenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin

Nach der Vorschrift von Beispiel 3 werden 2'-Chlor-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon, Kaliumjodid und eine an Ammoniak gesättigte Methanollösung 24 Stunden bei 22 bis 25°C stehengelassen, wobei man die Titelverbindung erhält.

Beispiel 16

5-(Trifluormethyl)-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-benzophenon

Nach der Vorschrift von Beispiel 1 wird eine Suspension von 5-(Trifluormethyl)-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon mit Paraformaldehyd in Xylollösung auf etwa 122°C erhitzt, wobei man die Titelverbindung erhält.

Beispiel 17

5-(Trifluormethyl)-2-[3-(brommethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-benzophenon

5-(Trifluormethyl)-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon wird mit Phosphortribromid bei 0 bis 5°C und dann bei 22°C behandelt, wobei man die Titelverbindung erhält.

Beispiel 18

8-(Trifluormethyl)-6-phenyl-1-[2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin

Nach der Vorschrift von Beispiel 3 werden 5-(Trifluormethyl)-2-[3-brommethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon, Kaliumjodid und eine an Ammoniak gesättigte Methanollösung 24 Stunden bei 22 bis 25°C stehengelassen, wobei man die Titelverbindung erhält.

Beispiel 19

5-Brom-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Nach der Vorschrift von Beispiel 1 wird eine Suspension von 5-Brom-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon mit Paraformaldehyd in Xylolösung auf etwa 122°C erhitzt, wobei man die Titelverbindung erhält.

Beispiel 20

5-Brom-2-[3-(brommethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Nach der Vorschrift von Beispiel 17 wird 5-Brom-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon mit Phosphortribromid umgesetzt, wobei man die Titelverbindung erhält.

Beispiel 21

8-Brom-6-phenyl-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin

Nach der Vorschrift von Beispiel 3 werden 5-Brom-2-[3-(brommethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon, Kaliumjodid und eine an Ammoniak gesättigte Methanolösung 24 Stunden bei 22 bis 25°C stehengelassen, wobei man die Titelverbindung erhält.

Beispiel 22

5-Chlor-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Ein Gemisch aus 4,57 g (0,01 Mol) 5-Chlor-2-[3-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon, 2,44 g (0,03 Mol) 37%igem wässrigen Formaldehyd und 2,6 g 88%iger Ameisensäure wird unter Rühren in Stickstoffatmosphäre 18 Stunden am Rückfluss gekocht. Das resultierende Gemisch wird in kaltes Wasser gegossen, mit Natriumhydroxid neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an 250 g Silikagel mit Gemischen aus Methanol und Chloroform, die 1 bis 5% Methanol enthalten, chromatographiert. Beim Kristallisieren des Produkts erhält man das 5-Chlor-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon.

Beispiel 23

5-Chlor-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Ein Gemisch aus 4,87 g (0,01 Mol) 5-Chlor-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon, 2,63 g (0,01 Mol) Triphenylphosphin und 50 ml Tetrachlorkohlenstoff wird gelinde unter Rühren in Stickstoffatmosphäre 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wird das Gemisch eingeengt und der Rückstand wird an 250 g Silikagel mit Gemischen aus Methanol und Chloroform, die 1 bis 5% Methanol enthalten, chromatographiert. Das so erhaltenen Produkt ergibt beim Kristallisieren das 5-Chlor-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon.

Beispiel 24

8-Chlor-6-phenyl-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin, Äthylacetat-Solvat

Ein Gemisch aus 5,05 g (0,01 Mol) 5-Chlor-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon, 2,8 g (0,02 Mol) Hexamethylentetramin, 1,66 g Kaliumjodid und 50 ml absolutem Äthanol wird unter Rühren in Stickstoffatmosphäre 10 Stunden am Rückfluss gekocht und dann im Vakuum eingeengt.

Der Rückstand wird mit Wasser vermischt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Natriumchloridlösung

gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus Methylenchlorid/Äthylacetat kristallisiert, wobei man das 8-Chlor-6-phenyl-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-Äthylacetat-Solvat erhält, das bei 130,5 bis 133,5°C unter Schäumen schmilzt, sich wieder verfestigt und bei 224 bis 226°C erneut schmilzt.

Beispiel 25

5-Chlor-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Nach der Vorschrift von Beispiel 1 wird eine Suspension von 5-Chlor-2-[3-(2-phthalimidopropyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon mit Paraformaldehyd in Xylolösung auf etwa 122°C erhitzt, wobei man die Titelverbindung erhält.

15

Beispiel 26

5-Chlor-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidoäthyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon

Nach der Vorschrift von Beispiel 2 wird 5-Chlor-2-[3-(hydroxymethyl)-5-(2-phthalimidopropyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon mit Thionylchlorid erhitzt, wobei man die Titelverbindung erhält.

20

Beispiel 27

8-Chlor-6-phenyl-1-(2-phthalimidopropyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin

Nach der Vorschrift von Beispiel 3 werden 5-Chlor-2-[3-(chlormethyl)-5-(2-phthalimidopropyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzophenon, Kaliumjodid und eine an Ammoniak gesättigte Methanolösung 24 Stunden bei 22 bis 25°C stehengelassen, wobei man die Titelverbindung vom F. 238–240,5°C erhält.

30

Entsprechend den vorstehenden Beispielen können auch andere 6-Phenyl-1-(2-phthalimidoalkyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepine hergestellt werden wie z.B. die Verbindungen:

8-Fluor-6-(o-fluorophenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a]benzodiazepin,

8-Fluor-6-(2,6-difluorophenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin,

8-Chlor-6-(2,6-difluorophenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin,

7-Chlor-6-phenyl-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin,

9-Chlor-6-(m-chlorophenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin,

10-Brom-6-(p-chlorophenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin,

8-Nitro-6-(o-chlorophenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin,

8-Brom-6-(o-chlorophenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin,

8-Nitro-6-(o-chlorophenyl)-1-(2-phthalimidopropyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin,

8-Brom-1-(2-phthalimidobutyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin,

6-(o-Chlorophenyl)-1-[(2-phthalimidopropyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin,

1-[(2-Phthalimidoäthyl)-6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin,

8-Fluor-6-(o-fluorophenyl)-1-(2-phthalimidobutyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin,

8-Nitro-6-(p-fluorophenyl)-1-(2-phthalimidobutyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin,

8-(Trifluormethyl)-6-(o-chlorophenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin,

8-(Trifluormethyl)-6-(o-chlorophenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin u. dgl.