



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1756/86

(51) Int.Cl.6

C 07 D 249/04

(22) Indleveringsdag: 17 apr 1986

(41) Alm. tilgængelig: 19 okt 1986

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 23 jan 1995

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 18 apr 1985 CH 1663/85

(73) Patenthaver: \*CIBA-GEIGY AG; Klybeckstrasse 141; 4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Rene \*Meier; CH

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) Fluorerede 1-(alfa-phenylalkyl)-1H-1,2,3-triazolforbindelser samt deres fremstilling og farmaceutiske præparater indeholdende sådanne forbindelser

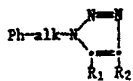
(56) Fremdragne publikationer

EP off.g.skrift nr. 0114347

(57) Sammendrag:

1756-86

Fluorerede 1-( $\alpha$ -phenylalkyl)-1H-1,2,3-triazolforbindelser  
med formlen

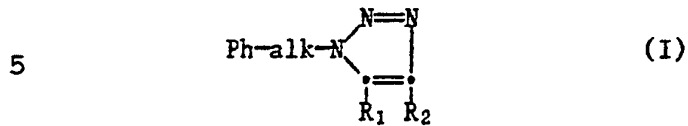


(I)

hvor i Ph betyder en i o-stillingen med fluor og eventuelt yderligere med mindst ét yderligere halogenatom substitueret phenylgruppe, alk betyder alkyliden,  $R_1$  er H, alkyl eller eventuelt med alkanoyl eller alkyl substitueret carbamyl, og  $R_2$  betyder eventuelt med alkanoyl eller alkyl substitueret carbamyl, fremstilles på kendt måde.

Forbindelserne I har antikonvulsive virkninger.

Opfindelsen angår hidtil ukendte fluorerede 1-( $\alpha$ -phenylalkyl)-1H-1,2,3-triazolforbindelser med den almene formel



10 hvori pH betyder en i o-stillingen med fluor og eventuelt yderligere med mindst ét yderligere halogenatom substitueret phenylgruppe, alk betyder methylen eller lavalkyliden, R<sub>1</sub> betyder hydrogen, lavalkyl eller en usubstitueret eller med lavalkanoyl eller lavalkyl substitueret carbamylgruppe, og

15 R<sub>2</sub> betyder en usubstitueret eller med lavalkanoyl eller lavalkyl substitueret carbamoylgruppe, en fremgangsmåde til fremstilling af disse forbindelser samt farmaceutiske præparater indeholdende forbindelser med formlen (I).

20 Som yderligere halogensubstituenten i Ph kan eksempelvis nævnes halogenatomer med et atomnummer på højst 35, såsom fluor, chlor eller i anden række brom. I alt kan der forekomme 5 halogensubstituenten, foruden o-fluorsubstituenten eksempelvis 1 eller 2 chloratomer, 1 chlor- og 1 fluoratom

25 eller 1-3, f.eks. 1 eller 2 fluoratomer. Et enkelt yderligere halogenatom er eksempelvis bundet i 4-, 5 eller især 6-stillingen.

Lavalkyliden er eksempelvis methylen eller C<sub>2-4</sub>-alkyliden,

30 især methylen, ethyliden, 1,1-propyliden, 2,2-propyliden (isopropyliden) eller 1,1-butyliden.

Lavalkyl er eksempelvis C<sub>1-4</sub>-alkyl, såsom methyl eller i anden række ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-

35 butyl eller tert-butyl, men kan også være en C<sub>5-7</sub>-alkylgruppe, f.eks. pentyl, hexyl eller heptyl.

Carbamyln substitueret med lavalkanoyl eller lavalkyl er især monosubstitueret med lavalkanoyl eller disubstitueret med lavalkyl og betyder eksempelvis N-C<sub>1-7</sub>-alkanoylcarbamyln, i første række N-C<sub>2-5</sub>-alkanoylcarbamoyn, såsom acetyl- eller 5 pivaloylcarbamoyn, eller først og fremmest N,N-di-C<sub>1-4</sub>-alkylcarbamyln, såsom N,N-dimethylcarbamyln eller N,N-diethylcarbamyln.

Fra EP offentliggørelsesskrift nr. 114.347 kendes chlorerede 10 1-phenyllavalkyl-1H-1,2,3-triazolforbindelser med antikonvulsiv virkning. De fluorerede forbindelser med formlen (I) har en overraskende bedre antikonvulsiv virkning end de nært beslægtede kendte chlorerede forbindelser, hvilket fremgår af nedenstående farmakologiske data.

15

Forbindelserne ifølge opfindelsen har værdifulde farmakologiske egenskaber, især en udtalt antikonvulsiv virkning, der eksempelvis kan påvises på mus ved hjælp af en tydelig metrazol-antagonisme i et dosisområde fra ca. 30 til ca. 20 300 mg/kg p.o. samt på mus og rotter ved hjælp af en udtalt beskyttelsesvirkning mod konvulsioner udløst af elektrochok i et dosisområde fra ca. 1 til ca. 50, i de fleste tilfælde fra ca. 1 til ca. 25 mg/kg p.o. Med denne model opnås eksempelvis følgende værdier for den effektive dosis ED<sub>50</sub> i 25 mg/kg p.o. (1 times forapplikation):

1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid: 17 (mus) og 8 (rotte),  
 1-(o-fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid: 17 (mus, rotte),  
 30 1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid: 4 (mus, rotte),  
 1-(6-chlor-2-fluor-benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid: 7 (mus) og 10 (rotte),  
 1-(o-fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid: 6 (mus)  
 35 og 10 (rotte),  
 1-(6-chlor-2-fluor-benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid: 11 (mus) og  
 1-(2,5-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid: 6 (mus).

De omhandlede fluorerede 1-( $\alpha$ -phenylalkyl)-1H-1,2,3-triazolforbindelser med formlen (I) har som nævnt ovenfor en bedre antikonvulsiv virkning end de fra EP offentliggørelsesskrift nr. 114.347 kendte analoge chlorforbindelser med antikonvulsiv virkning. Med de kendte analoge chlorforbindelser fås ved anvendelse af ovenstående model eksempelvis følgende ED<sub>50</sub>-værdier:

1-(o-chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid: 26 (mus)  
10 og 25 (rotte) og  
1-(o-chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid: 40  
(mus) og 43 (rotte).

Forbindelserne ifølge opfindelsen er således særdeles vel-  
15 egnede til behandling af konvulsioner af forskellig art, eksempelvis til behandling af epilepsi, og de kan anvendes som antikonvulsive, eksempelvis antiepileptiske, lægemidler.

Opfindelsen angår i første række forbindelser med formlen  
20 I, hvori Ph betyder en i o-stilling med fluor og eventuelt yderligere med op til 3 halogenatomer med et atomnummer på op til 35 substitueret phenylgruppe, alk betyder methylen eller C<sub>2-4</sub>-alkyliden, R<sub>1</sub> betyder hydrogen, C<sub>1-4</sub>-alkyl, carbamyl, N-C<sub>1-7</sub>-alkanoylcarbamyl eller N,N-di-C<sub>1-4</sub>-alkylcarbamyl, og R<sub>2</sub> betyder carbamyl, N-C<sub>1-7</sub>-alkanoylcarbamyl eller  
25 N,N-di-C<sub>1-4</sub>-alkylcarbamyl.

Opfindelsen angår fortrinsvis forbindelser med formlen I, hvori Ph betyder en i o-stilling med fluor og eventuelt  
30 yderligere med op til 2 chloratomer, 1 fluor- og 1 chloratom eller op til 2 fluoratomer substitueret phenylgruppe, såsom o-fluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5- eller 2,6-difluorphenyl, 2-chlor-6-fluorphenyl, endvidere 2,4,6-trifluorphenyl, alk betyder methylen, ethyliden eller 2,2-propyliden, R<sub>1</sub> betyder  
35 hydrogen, C<sub>1-4</sub>-alkyl, såsom methyl, carbamyl, N-C<sub>2-5</sub>-alkanoylcarbamyl, såsom acetyl- eller pivaloylcarbamyl, eller

N,N-di-C<sub>1-4</sub>-alkylcarbamy, såsom dimethylcarbamy, og R<sub>2</sub> betyder carbamy, N-C<sub>2-5</sub>-alkanoylcarbamy, såsom acetyl- eller pivaloylcarbamy, eller N,N-di-C<sub>1-4</sub>-alkylcarbamy, såsom dimethylcarbamy.

5

Opfindelsen angår først og fremmest forbindelser med formlen I, hvori Ph betyder en i o-stilling med fluor og eventuelt yderligere med 1 chloratom, 1 fluoratom og 1 chloratom eller op til 2 fluoratomer substitueret phenyl, såsom o-fluor-phenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5- eller 2,6-difluorphenyl, 2-chlor-6-fluorphenyl, endvidere 2,4,6-trifluorphenyl, alk betyder methylen eller C<sub>2-4</sub>-alkylden, især methylen, R<sub>1</sub> betyder hydrogen, C<sub>1-4</sub>-alkyl, såsom methyl, eller en gruppe R<sub>2</sub>, og R<sub>2</sub> betyder carbamy eller i anden række N-C<sub>2-5</sub>-alkanoylcarbamy, såsom acetylcarbamy, eller N,N-di-C<sub>1-4</sub>-alkylcarbamy, såsom dimethylcarbamy, eksempelvis forbindelser med formlen I, hvori Ph betyder o-fluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5- eller 2,6-difluorphenyl eller 6-chlor-2-fluor-phenyl, alk betyder methylen, R<sub>1</sub> betyder hydrogen eller usubstitueret carbamy, og R<sub>2</sub> betyder usubstitueret carbamy.

Opfindelsen angår især forbindelser med formlen I, hvori Ph betyder o-fluorphenyl eller 2,6-difluorphenyl, alk betyder methylen, R<sub>1</sub> betyder hydrogen eller usubstitueret carbamy, og R<sub>2</sub> betyder usubstitueret carbamy.

Opfindelsen angår fortrinsvis forbindelser med formlen I, hvori Ph betyder 2,6-difluorphenyl, alk betyder methylen, R<sub>1</sub> betyder hydrogen, C<sub>1-4</sub>-alkyl, såsom methyl, eller en gruppe R<sub>2</sub>, og R<sub>2</sub> betyder carbamy eller i anden række N-C<sub>2-5</sub>-alkanoylcarbamy, såsom acetylcarbamy, eller N,N-di-C<sub>1-4</sub>-alkylcarbamy, såsom dimethylcarbamy.

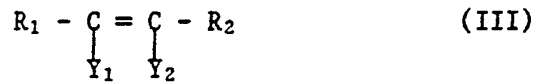
Opfindelsen angår i allerførste række forbindelser med formlen I, hvori Ph betyder o-fluorphenyl, 2,5-difluorphenyl, 2,6-difluorphenyl eller 2-chlor-6-fluor-phenyl, alk betyder methylen, og R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> begge betyder carbamy,

samt forbindelser med formlen I, hvori Ph betyder 2,6-di-fluorphenyl, alk betyder methylen,  $R_1$  betyder hydrogen eller carbamyl, og  $R_2$  betyder carbamyl.

- 5 Forbindelserne med formlen I kan fremstilles under anvendelse af i og for sig kendte fremgangsmåder. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man
- a) omsætter en forbindelse med formlen



med en forbindelse med formlen

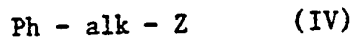


15

hvori  $Y_1$  betyder hydroxy, og  $Y_2$  betyder hydrogen, eller  $Y_1$  og  $Y_2$  sammen betyder en yderligere binding, eller et salt og/eller en tautomer deraf eller

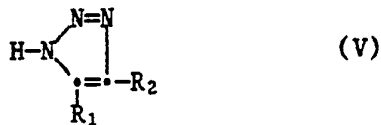
b) omsætter en forbindelse med formlen

20



hvori Z betyder reaktionsdygtigt forestret hydroxy, med et 1H-1,2,3-triazolderivat med formlen

25

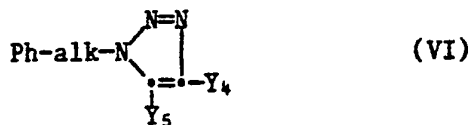


30

eller et salt deraf eller

c) i en forbindelse med formlen

35



0

hvor  $Y_4$  betyder en gruppe  $Y_A$ , som kan omdannes til usubstitueret eller lavalkylsubstitueret carbamyl, og  $Y_5$  betyder en gruppe  $R_1$  eller en gruppe  $Y_B$ , som kan omdannes til usubstitueret eller lavalkylsubstitueret carbamyl, eller  $Y_4$  betyder en gruppe  $R_2$ , og  $Y_5$  betyder en gruppe  $Y_B$ , som kan omdannes til usubstitueret eller lavalkylsubstitueret carbamyl, omdanner  $Y_A$  og/eller  $Y_B$  til usubstitueret eller lavalkylsubstitueret carbamyl, om nødvendigt adskiller en dannet isomerblanding i komponenterne og isolerer isomeren med formlen I og, om ønsket, omdanner en fremstillet forbindelse til en anden forbindelse med formlen I og/eller adskiller en fremstillet enantiomer- eller diastereomerblanding i komponenterne.

Som udgangsforbindelser med formlen III ved fremgangsmåde a) og tautomerer deraf kan eksempelvis anvendes forbindelser med formlerne  $R_1-C\equiv C-R_2$  (IIIa) og  $R_1-C(=O)-CH_2-R_2$  (IIIb). Salte deraf er eksempelvis alkalimetalsalte, f.eks. natriumsalte af forbindelserne med formlen IIIa, som kan dannes ud fra disse forbindelser og alkalimetallalkanolater, f.eks. natriummethanolat.

Omsætningen af forbindelser med formlen II med forbindelser med formlen III gennemføres på sædvanlig måde, fordelagtigt i et indifferent opløsningsmiddel, om nødvendigt i nærværelse af et kondensationsmiddel og/eller ved forhøjet temperatur. Indifferente opløsningsmidler er eksempelvis aromatiske eller araliphatiske carbonhydrider, såsom benzen eller toluen, eller ethere, såsom tert-butoxymethan, tetrahydrofuran eller dioxan.

30

Foretrukne udførelsesformer for denne fremgangsmåde er eksempelvis omsætningen af et azid med formlen II med en forbindelse med formlen IIIa i benzen eller dioxan ved temperaturer på fra ca. 60-120°C, fortrinsvis ved kogetemperatur.

35

0

Udgangsforbindelserne med formlen III og delvis også udgangsforbindelserne med formlen II er kendte forbindelser. Hidtil ukendte udgangsforbindelser med formlen II kan fremstilles analogt med de kendte forbindelser, f.eks. ved omsætning af en forbindelse med formlen Ph-alk-Z (IV), hvori Z betyder reaktionsdygtigt forestret hydroxy, såsom halogen, f.eks. chlor, brom eller iod, eller sulfonyloxy, såsom lavalkansulfonyloxy, eventuelt substitueret benzensulfonyloxy, såsom methan-, ethan-, benzen-, p-toluen- eller p-brombenzen-sulfonyloxy, eller fluorsulfonyloxy, med et alkalimetallazid, f.eks. med natriumazid, eksempelvis i dimethylsulfoxid eller dimethylformamid, eller ved, at man omsætter en alkohol (Z = hydroxy) i nærværelse af triphenylphosphin og en azodicarboxylsyreester, f.eks. azodicarboxylsyrediethylester, med hydrogenazidsyre, f.eks. i toluen.

15

I udgangsforbindelser med formlen IV ved fremgangsmåde b) betyder reaktionsdygtigt forestret hydroxy eksempelvis halogen, f.eks. chlor, brom eller iod, eller sulfonyloxy, såsom lavalkansulfonyloxy, eventuelt substitueret benzensulfonyloxy, såsom methan-, ethan-, benzen-, p-toluen- eller p-brombenzensulfonyloxy, eller fluorsulfonyloxy.

20

Salte af forbindelser V er eksempelvis alkalimetalsalte eller jordalkalimetalsalte, såsom natrium-, kalium- eller calciumsalte.

25

Omsætningen gennemføres på sædvanlig måde, f.eks. i nærværelse af et basisk kondensationsmiddel eller fordelagtigt, idet man anvender forbindelsen med formlen V som salt, om nødvendigt under opvarmning, fortrinsvis i et opløsnings- eller fortyndingsmiddel. Basiske kondensationsmidler er eksempelvis sådanne, som danner salte med forbindelsen med

30

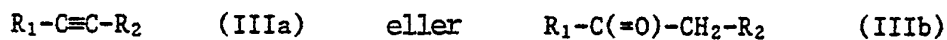
35



0

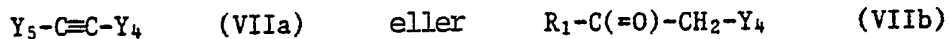
formlen V, såsom alkalimetalkoholater, f.eks. natrium-  
 methanolat eller natriumethanolat, alkalimetalkohol- eller jord-  
 alkalimetalamider, f.eks. natriumamid eller lithiumdiiso-  
 propylamid. Som nævnt foretages omdannelsen af forbindelsen  
 5 med formlen V til et salt deraf fordelagtigt forud for reak-  
 tionen, f.eks. ved omsætning med en af de nævnte baser. Op-  
 løsningsmidler er ved gennemførelse af omsætningen i nærvæ-  
 relse af et alkoholat fortrinsvis tilsvarende alkoholer og  
 ved gennemførelse i nærværelse af amider eksempelvis apro-  
 10 tiske organiske opløsningsmidler, såsom phosphorsyre-  
 alkylamider, f.eks. hexamethylphosphorsyretriamid, alkan-  
 syreamider, f.eks. dimethylformamid, eller dialkylsulfoxider,  
 f.eks. dimethylsulfoxid. Isomerer dannet ved fremgangsmåden  
 ifølge opfindelsen som biprodukter kan eventuelt adskilles  
 15 fra de ønskede forbindelser med formlen I.

Såfremt udgangsforbindelserne med formlerne IV og V ikke  
 er kendte forbindelser, kan de fremstilles på i og for sig  
 kendt måde. Forbindelserne med formlen IV kan eksempelvis  
 20 fremstilles ved, at man foretager reaktionsdygtig forestring  
 af en tilsvarende alkohol (IV, Z = hydroxy), f.eks. ved  
 hjælp af thionylchlorid, phosphortribromid eller et sulfonyl-  
 chlorid. Forbindelser med formlen V kan fremstilles ved, at  
 man omsætter trimethylsilylazid eller hydrogenazidsyre med  
 25 en forbindelse med formlen



hvor  $R_1$  især betyder usubstitueret eller med lavalkyl sub-  
 30 stitueret carbamyl, og i et eventuelt dannet 1-trimethyl-  
 silyltriaolderivat fraspalter silylgruppen, om ønsket efter  
 lavalk(ano)ylering af carbamyl  $R_2$  og/eller  $R_1$  som anført  
 nedenfor for forbindelser med formlen I, ved mild hydrolyse.  
 Man kan imidlertid også omsætte trimethylsilylazid med en  
 35 forbindelse med formlen

0



5 hvori  $Y_4$  betyder en gruppe  $Y_A$ , som kan omdannes til usubstitueret eller lavalkylsubstitueret carbamyl, f.eks. forestret carboxy, såsom lavalkoxycarbonyl, eller cyano, og  $Y_5$  betyder hydrogen eller fortrinsvis en gruppe  $Y_B$ , som kan omdannes til usubstitueret eller lavalkylsubstitueret carbamyl, og som fortrinsvis er identisk med  $Y_A$ , og omdanner  $Y_A$  og/eller  $Y_B$  til usubstitueret eller lavalkylsubstitueret carbamyl, i tilfælde af forestret carboxy eksempelvis ved ammonolyse (omsætning med ammoniak) eller i tilfælde af cyano eksempelvis ved hydrolyse, hvorved også trimethylsilylgruppen fraspaltes.

15

Grupper  $Y_A$  og/eller  $Y_B$ , som ifølge fremgangsmåde c) kan omdannes til usubstitueret eller lavalkylsubstitueret carbamyl, er eksempelvis frie eller på en saltform eller anhydridform foreliggende carboxylgrupper, usubstituerede eller lavalkylsubstituerede amidinogru-  
20 pper eller forestrede carboxygrupper, endvidere cyanogru-  
pper.

Forestrede carboxygrupper er eksempelvis carboxygrupper forestret med en lavalkanol eller en lavalkylmercaptan, dvs.  
25 lavalkoxy- eller lavalkylthiocarbonylgrupper, men de kan også være forestret med en vilkårlig anden alkohol eller mercaptan, f.eks. med en eventuelt substitueret phenol eller thiophenol.

30

På saltform foreliggende carboxygrupper er eksempelvis på en af ammoniak eller en dilavalkylamin afledt ammoniumsaltform foreliggende carboxygruppe, endvidere på metal-  
saltform, f.eks. alkalimetal- eller jordalkalimetalsaltform, foreliggende carboxygruppe.

35

0

På anhydridform foreliggende carboxygrupper er eksempelvis på en halogenidform foreliggende carboxygruppe, såsom chlor-carbonyl, men kan også være anhydridiseret med en reaktiv carboxylsyre og eksempelvis betyde alkoxy-carbonyloxy-carbonyl eller trifluoracetoxycarbonyl.

5

Omdannelsen af de nævnte grupper  $Y_A$  og/eller  $Y_B$  til eventuelt lavalkyleret carbamyl gennemføres på sædvanlig måde ud fra frie, forestrede eller på anhydridform foreliggende carboxygrupper og usubstituerede eller lavalkylsubstituerede amidinogru-  
10 pper ved solvolyse, dvs. hydrolyse eller ammonolyse eller aminolyse (omsætning med ammoniak eller en dilavalkylamin).

15 Ved hydrolyse kan man eksempelvis omdanne cyanogru-  
pper til carbamyl eller usubstituerede eller lavalkylsubstituerede amidinogru-  
pper  $Y_A$  og/eller  $Y_B$  til usubstitueret eller lavalkylsubstitueret carbamyl. Hydrolysen af cyanogru-  
pper gennemføres eksempelvis i nærværelse af basiske hydrolyse-  
20 midler, såsom alkalimetahydroxider, f.eks. natrium- eller kaliumhydroxid, om nødvendigt i nærværelse af peroxyforbin-  
delser, f.eks. hydrogenperoxid. Hydrolysen af amidinogru-  
pper gennemføres eksempelvis i et surt hydrolysemiddel, såsom en mineralsyre, en sulfonsyre eller en carboxylsyre, f.eks.  
25 svovlsyre, phosphorsyre, saltsyre eller en anden hydrogen-  
halogenidsyre, p-toluensulfonsyre eller en anden organisk sulfonsyre, eller en lavalkansyre, såsom eddikesyre, for-  
trinsvis i katalytiske mængder.

30 Ved ammonolyse eller aminolyse kan man eksempelvis omdanne frie eller på saltform eller anhydridform foreliggende eller forestrede carboxygrupper til usubstitueret eller lavalkylsubstitueret carbamyl. Omdannelsen gennemføres om nød-  
vendigt i nærværelse af et kondensationsmiddel, fordelagtigt  
35 i et indifferent opløsningsmiddel. Som kondensationsmidler

0

kan anvendes basiske kondensationsmidler, først og fremmest ammoniak eller til aminolysen anvendte aminer i overskud, ud fra på anhydridform foreliggende carboxy endvidere alkali-

5 metalhydroxider eller -carbonater eller tertiære organiske nitrogenbaser, såsom trilavalkylaminer eller tertiære hetero-

aromatiske nitrogenbaser, såsom triethylamin eller pyridin. Frie carboxygrupper kan omdannes til carbamyl under dehydratisering af de intermediært dannede ammoniumsalte, f.eks. ved opvarmning eller indvirkning af vandfjernende midler,

10 såsom syreanhydrider, f.eks. phosphorpentoxid, og lignende, eller carbodiimider, f.eks. N,N'-dicyclohexylcarbodiimid. En særligt foretrukken udførelsesform for denne fremgangs-

måde er karakteriseret ved, at man omsætter en forbindelse med formlen VI, hvori  $Y_4$  betyder forestret carboxy, og  $Y_5$

15 betyder hydrogen, lavalkyl eller eventuelt forestret carboxy, med overskud af ammoniak eller en dilavalkylamin og, om ønsket, i en fremstillet forbindelse, hvori  $R_2$  og eventuelt  $R_1$  betyder usubstitueret carbamyl, lavalkanoylerer  $R_2$  og eventuelt  $R_1$ .

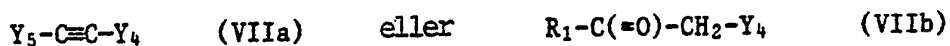
20

Udgangsforbindelserne med formlen VI kan i det tilfælde, at de er hidtil ukendte forbindelser, fremstilles på sædvanlig måde, eksempelvis ved, at man omsætter et azid med formlen

25



med en forbindelse med formlen



30

eksempelvis på samme måde som beskrevet under fremgangsmåde a). Om nødvendigt kan primært dannede estere eller nitriler med formlen VI ( $Y_A$  og eventuelt  $Y_B$  = forestret carboxy eller cyano) hydrolyseres under basiske betingelser, f.eks. ved

35 hjælp af vandig-alkoholisk natriumhydroxidopløsning, til den

0

tilsvarende syre, og primært eller ved hydrolyse af tilsvarende estere eller nitriler dannede syrer med formlen VI ( $Y_A$  og eventuelt  $Y_B = \text{carboxy}$ ) omdannes til syrechloridet, f.eks. med thionylchlorid.

5

Som omdannelsesreaktioner for fremstillede forbindelser med formlen I til andre forbindelser med formlen I kan især nævnes substitutionsreaktioner ved N-usubstituerede eller N-monolavalkylerede carbamylgrupper  $R_2$  og/eller  $R_1$  samt adskillelsen af fremstillede isomerblandinger.

10

I forbindelser med formlen I kan man således ved behandling med et lavalkanoyleringsmiddel omdanne N-usubstitueret carbamyl til N-lavalkanoylcarbamyl eller ved behandling med et lavalkyleringsmiddel omdanne usubstitueret carbamyl til N,N-dilavalkylcarbamyl og/eller N-monolavalkylcarbamyl til N,N-dilavalkylcarbamyl. N-Monolavalkylderivater af forbindelser med formlen I kan eksempelvis fremstilles ud fra tilsvarende udgangsforbindelser med formlerne III, V eller VI, især VI.

20

Som eksempler på lavalkanoyleringsmidler kan nævnes lavalkanocarboxylsyreanhydrider, såsom eddikesyreanhydrid eller det blandede anhydrid af myresyre og eddikesyre, eller lavalkanocarboxylsyrechlorider, såsom acetylchlorid. Omsætningen med disse gennemføres på sædvanlig måde, om nødvendigt i nærværelse af en base, f.eks. triethylamin eller pyridin, eller i tilfælde af omsætning med syreanhydrider i nærværelse af en mineralsyre, f.eks. svovlsyre.

25

Som eksempler på lavalkyleringsmidler kan nævnes reaktive estere, såsom hydrogenhalogenidsyreestere, svovlsyreestere eller sulfonsyreestere, af lavalkanoler, såsom lavalkylhalogenider, f.eks. methyliodid, dilavalkylsulfater, f.eks. dimethylsulfat, eller lavalkylestere af aliphatiske eller aromatiske sulfonsyrer, især af lavalkansulfonsyrer eller

35

0

eventuelt substituerede benzensulfonsyrer, f.eks. lavalkylmethansulfonater, lavalkylethansulfonater, lavalkylbenzensulfonater eller lavalkyl-p-toluensulfonater. Lavalkyleringen gennemføres på sædvanlig måde, eksempelvis under basiske

5 betingelser, såsom i nærværelse af et alkalimetahydroxid, f.eks. kaliumhydroxid, samt fordelagtigt en faseoverføringskatalysator, f.eks. tetrabutylammoniumbromid eller benzyltrimethylammoniumchlorid.

10

Adskillelsen af isomerblandinger, der eksempelvis kan være enantiomer- eller diastereomerblandinger af forbindelser med formlen I med mindst ét asymmetrisk carbonatom samt

blandinger af forbindelser med formlen I og isomerer deraf dannet ved fremgangsmåden, gennemføres på sædvanlig måde. Dia-

15 stereoisomerblandinger samt blandinger af forbindelser med formlen I og isomerer deraf dannet ved fremgangsmåden kan eksempelvis adskilles på grund af komponenternes forskellige fysiske egenskaber ved hjælp af sædvanlige fysiske

adskillellesmetoder, f.eks. ved fraktioneret krystallisation, kromatografifremgangsmåder og lignende. Til adskil-

20 lelsen af enantiomerblandinger er eksempelvis fraktioneret krystallisation fra et optisk aktivt opløsningsmiddel eller kromatografi på en optisk aktiv stationær og/eller mobil

fase egnet. Man kan imidlertid også omdanne en enantiomer-

25 blanding, f.eks. ved omsætning med et optisk aktivt syrechlorid, til de tilsvarende diastereomere acylderivater, som adskilles i komponenterne, hvorfra de rene enantiomerer frigøres, f.eks. ved mild syrebehandling.

30

Forbindelserne ifølge opfindelsen med formlen I kan eksempelvis anvendes i form af farmaceutiske præparater, som

indeholder en terapeutisk virksom mængde af den aktive forbindelse, eventuelt sammen med uorganiske eller organiske, faste eller flydende, farmaceutisk anvendelige bærestoffer,

35 som er egnede til enteral, f.eks. oral, eller parenteral indgift. Man anvender således tabletter eller gelatinekapsler,

0 som indeholder det aktive stof sammen med fortyndingsmidler,  
f.eks. lactose, dextrose, saccharose, mannitol, sorbitol,  
cellulose og/eller glycin, og/eller smøremidler, f.eks.  
kiseljord, talkum, stearinsyre eller salte deraf, såsom  
5 magnesium- eller calciumstearat, og/eller polyethylenglycol.  
Tabletter kan endvidere indeholde bindemidler, f.eks.  
magnesiumaluminiumsilicat, stivelse, såsom majs-, hvede-,  
ris- eller pileurtstivelse, gelatine, traganth, methyl-  
cellulose, natriumcarboxymethylcellulose og/eller poly-  
10 vinylpyrrolidon, og, om ønsket, desintegreringsmidler,  
f.eks. stivelse, agar, alginsyre eller et salt deraf, såsom  
natriumalginat, og/eller bruseblandinger, eller adsorptions-  
midler, farvestoffer, smagsstoffer og sødemidler. Endvidere  
kan forbindelserne ifølge opfindelsen anvendes i form af  
15 præparater til parenteral indgift eller i form af infusions-  
opløsninger. Sådanne opløsninger er fortrinsvis isotoniske.  
vandige opløsninger eller suspensioner, idet disse kan  
fremstilles inden brugen, f.eks. ved lyofiliserede præpara-  
ter, som indeholder det aktive stof alene eller sammen med  
20 et bæremateriale, f.eks. mannitol. De farmaceutiske præpa-  
rater kan være steriliserede og/eller indeholde hjælpestof-  
fer, f.eks. konserveringsmidler, stabiliseringsmidler,  
fugtemidler og/eller emulgeringsmidler, opløselighedsfrem-  
mende stoffer, salte til regulering af det osmotiske tryk  
og/eller puffere. De omhandlede farmaceutiske præparater,  
25 der om ønsket kan indeholde andre farmakologisk virksomme  
forbindelser, fremstilles på i og for sig kendt måde, f.eks.  
ved hjælp af konventionelle blandings-, granulerings-, dra-  
gerings-, opløsnings- eller lyofiliseringsfremgangsmåder,  
30 og de indeholder fra ca. 0,1 til 100%, især fra ca. 1 til  
ca. 50%, lyofilisater op til 100% aktivt stof.

Opfindelsen angår ligeledes farmaceutiske præparater indehol-  
dende forbindelser med formlen I sammen med gængse hjælpe-  
35 stoffer. Doseringen kan afhænge af forskellige faktorer, så-  
som applikationsmåde, art alder og/eller individuel tilstand.

0 Dagsdosis ligger ved oral applikation mellem ca. 1 og ca.  
50 mg/kg i enkeltdoser på fra ca. 1 til 25 mg/kg og for men-  
nesker eller varmblodede dyr med en legemsvægt på ca. 70 kg  
fortrinsvis i dagsdoser på fra ca. 0,070 g til ca. 3,5 g.

5 Opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende  
eksempler.

#### Eksempel 1

10 73,5 g (0,25 mol) 1-(o-fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-  
dicarboxylsyredimethylester opløses i 1000 ml methanol.  
Opløsningen sættes til en autoklave, hvori der under tryk  
indføres 250 g ammoniak, og autoklaven henstår i 24 timer  
ved 100°C. Derefter foretages afkøling, det udkrystallise-  
15 rede produkt frasuges, vaskes med methanol og omkrystalli-  
seres fra dioxan/toluen. Man får 1-(o-fluorbenzyl)-1H-1,2,3-  
triazol-4,5-dicarboxamid med smp. 197-199°C.

Udgangsmaterialet kan eksempelvis fremstilles på følgende  
20 måde: Til en til 90°C opvarmet opløsning af 41,5 g (0,275 mol)  
o-fluor-benzylazid i 50 ml toluen sættes dråbevis en opløs-  
ning af 40 g (0,282 mol) acetylendicarboxylsyredimethylester  
i 500 ml toluen. Efter yderligere 5 timer ved 90°C fjernes  
toluenet, og efter afkøling frasuges det udkrystalliserede  
25 stof. Efter omkrystallisation fra en blanding af diethyl-  
ether og petroleumsether (1:1) får man således 1-(o-fluor-  
benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylsyredimethylester  
med smp. 49-51°C.

30

#### Eksempel 2

59 g (0,26 mol) 1-(o-fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-  
carboxylsyre opvarmes med 300 ml thionylchlorid i 1 time  
35 til tilbagesvaling. Overskud af thionylchlorid afdestille-



0

res i vakuum, det tilbageblevne 1-(o-fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylsyrechlorid opløses i 500 ml toluen, og denne opløsning sættes dråbevis ved 5-10°C til 500 ml koncentreret vandig ammoniakopløsning. Det udfældede produkt  
5 frasuges, vaskes med vand og omkrystalliseres fra ethanol. På denne måde fremstilles 1-(o-fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid med smp. 220-222°C.

Udgangsmaterialet kan eksempelvis fremstilles på følgende  
10 måde: En opløsning af 50 g (0,33 mol) o-fluorbenzylazid, 23,1 g (0,33 mol) propynocarboxylsyre og 400 ml toluen omrøres i 24 timer ved 70°C. Det udfældede produkt frasuges efter afkøling til stuetemperatur, hvorpå der vaskes med toluen og derpå med diethylether. På denne måde fremstilles  
15 1-(o-fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylsyre med smp. 151°C (sønderdeling).

#### Eksempel 3

Analogt med den ovenfor i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde  
20 fremstilles ud fra 2,6-difluorbenzylazid og acetyldi-carboxylsyredimethylester over 1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylsyredimethylester (smp. 62-65°C) 1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid  
25 med smp. 203-205°C (fra methanol).

#### Eksempel 4

Analogt med den ovenfor i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåde  
fremstilles ud fra 2,6-difluorbenzylazid over 1-(2,6-difluor-  
30 benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylsyre med smp. 160-162°C (fra acetonitril, sønderdeling) 1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid med smp. 237-240°C (fra ethanol).

35

Eksempel 5

Analogt med den ovenfor i eksempel 1-4 beskrevne fremgangsmåde kan endvidere fremstilles følgende forbindelser:

- 1-(2,3-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid,  
5 1-(2,4-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid og  
1-(2,5-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid.

Eksempel 6

- Analogt med den ovenfor i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ud fra 1-(6-chlor-2-fluor-benzyl)-1H-1,2,3-  
10 triazol-4-carboxylsyre 1-(6-chlor-2-fluor-benzyl)-1H-1,2,3-  
triazol-4-carboxamid med smp. 274-276°C (fra iseddike).

- Udgangsmaterialet kan eksempelvis fremstilles på følgende måde: En blanding af 98 g (0,678 mol) 6-chlor-2-fluor-toluen, 91,5 g (0,678 mol) sulfurylchlorid og 0,2 g dibenzoylperoxid  
15 omrøres i 3 timer ved 100-110°C, hvorpå den destilleres. På denne måde får man 6-chlor-2-fluor-benzylchlorid,  $kp_{15} = 78-82^{\circ}\text{C}$ .

- Til en suspension af 47 g (0,722 mol) natriumazid i 400 ml dimethylsulfoxid sættes dråbevis ved 20-40°C 123 g (0,687  
20 mol) 6-chlor-2-fluor-benzylchlorid. Efter omrøring i 4 timer ved stuetemperatur fortyndes blandingen med 1 liter isvand, og der ekstraheres med cyclohexan. Efter afdestillation af opløsningsmidlet destilleres remanensen. På denne måde får man 6-chlor-2-fluor-benzylazid,  $kp_{15} = 99-100^{\circ}\text{C}$ .

- 25 27,5 g (0,15 mol) 6-chlor-2-fluor-benzylazid og 10,5 g (0,15 mol) propynocarboxylsyre i 300 ml toluen opvarmes i 3 timer til 90°C. Efter afkøling frasuges krystallerne, som omkrystalliseres fra acetonitril. På denne måde får man 1-(6-chlor-2-fluor-benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxyl-  
30 syre med smp. 182°C (sønderdeling).

Eksempel 7

Analogt med den ovenfor i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ud fra 6-chlor-2-fluor-benzylazid og acetylendicarboxylsyredimethylester over 1-(6-chlor-2-fluor-benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylsyredimethylester (smp. 88-90°C) 1-(6-chlor-2-fluor-benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid med smp. 214-216°C (fra iseddike).

Eksempel 8

Analogt med den ovenfor i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ud fra 2,5-difluorbenzylazid ( $kp_{15} = 82-84^{\circ}C$ ) over 1-(2,5-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylsyredimethylester 1-(2,5-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid med smp. 191-192°C (fra dioxan/toluen).

Eksempel 9

Analogt med den ovenfor i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ud fra 2,4-difluorbenzylazid ( $kp_{15} = 80-83^{\circ}C$ ) over 1-(2,4-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylsyredimethylester med smp. 75-76°C (fra cyclohexan) 1-(2,4-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid med smp. 183-185°C (fra dioxan/toluen).

Eksempel 10

Analogt med den ovenfor i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ved omsætning med dimethylamin 1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylsyredi(N,N-dimethyl)-amid med smp. 130-133°C (fra tert-butoxymethan).

Eksempel 11

Analogt med den ovenfor i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ud fra 2,3-difluorbenzylazid og acetylendicarboxylsyredimethylester over 1-(2,3-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylsyredimethylester 1-(2,3-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid med smp. 183-185°C (fra ethylacetat/benzen).

Eksempel 12

Analogt med den ovenfor i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ud fra 1-(2,6-difluorbenzyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylsyre 1-(2,6-difluorbenzyl)-5-methyl-1H-  
5 1,2,3-triazol-4-carboxamid med smp. 208-210°C (fra methanol).

Udgangsmaterialet fremstilles på følgende måde: 2,53 g (0,11 mol) natrium opløses i 60 ml alkohol, hvorpå der tilsættes en blanding af 16,9 g (0,1 mol) 2,6-difluorbenzylazid og 14,3 g (0,11 mol) aceteddikesyreester i 60 ml alkohol, og blandingen opvarmes i 18 timer til tilbagesvaling. Efter tilsætning af 120 ml 1 N natriumhydroxidopløsning koges blandingen i yderligere 2 timer med tilbagesvaling, hvorpå den fortyndes med 200 ml vand og syrnes under afkøling med saltsyre til pH-værdien 1. Det udfældede produkt frasuges, vaskes med  
10 vand, derpå med ether og tørres. Man får således 1-(2,6-difluorbenzyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylsyre med smp. 166-167°C.  
15

Eksempel 13

Analogt med den ovenfor i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ud fra 1-[1-(2,6-difluorphenyl)-ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylsyreethylester 1-[1-(2,6-difluorphenyl)-ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid med smp. 205-207°C (fra methanol).  
20

Udgangsmaterialet fremstilles på følgende måde: Ved reduktion af 10,2 g (66 mmol) 2,6-difluoracetophenon med 2,5 g (65 mmol) lithialuminiumhydrid i ether får man 1-(2,6-difluorphenyl)-ethanol i form af en farveløs olie.  
25

10 g (63 mmol) 1-(2,6-difluorphenyl)ethanol opløses i 150 ml hydrogenazidsyreopløsning (1,2 N i toluen), der tilsættes 22,8 g (200 mmol) trifluoreddikesyre, hvorpå blandingen henstår i 24 timer ved stuetemperatur. Efter fortynding med 300 ml hexan vaskes først med vand, derpå med natriumhydrogen-  
30

carbonatopløsning til syrefri reaktion, hvorpå opløsningen tørres med natriumsulfat, og opløsningsmidlet fjernes under formindsket tryk ved 40-50°C. Remanensen opløses i 100 ml hexan, opløsningen filtreres gennem 50 g kiselgel, hvorpå  
 5 der på ny inddampes. På denne måde får man 1-(2,6-difluorphenyl)ethylazid i form af en farveløs olie.

6,5 g (35 mmol) 1-(2,6-difluorphenyl)ethylazid og 2,45 g (35 mmol) propyn-carboxylsyre opvarmes i 50 ml toluen i 24 timer til 60-70°C. Efter afkøling ekstraheres blandingen  
 10 med 100 ml 1 N natriumhydroxidopløsning, og efter syring med saltsyre får man 1-[1-(2,6-difluorphenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylsyre med smp. 135-138°C (sønderdeling).

7,1 g (26,6 mmol) 1-[1-(2,6-difluorphenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylsyre opvarmes med 150 ml ethanol og 1 ml svovlsyre i 10 timer til tilbagesvaling. Efter oparbejdning  
 15 får man 1-[1-(2,6-difluorphenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylsyreethylester med smp. 118-121°C.

#### Eksempel 14

20 Analogt med den ovenfor i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ud fra 1-{2-[2-(2,6-difluorphenyl)propyl]}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylsyreethylester 1-{2-[2-(2,6-difluorphenyl)propyl]}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid med smp. 203-205°C (fra methanol).

25 Udgangsmaterialet fremstilles på følgende måde: Til 28 g (150 mmol) 2,6-difluorbenzoesyreethylester i 200 ml ether sættes dråbevis og langsomt 120 ml 3-M opløsning af methylmagnesiumchlorid i tetrahydrofuran. Efter 1 times tilbage-svaling og oparbejdning med 10%'s ammoniumchloridopløsning  
 30 får man 2-(2,6-difluorphenyl)-propan-2-ol med  $kp_{12} = 74-76^{\circ}\text{C}$ .

20,6 g (120 mmol) 2-(2,6-difluorphenyl)-propan-2-ol opløses i 300 ml hydrogenazidsyreopløsning (1 N i benzen), hvorpå

der tilsættes 22,8 g (200 mmol) trifluoreddikesyre. Efter 24 timer ved stuetemperatur fortyndes med 500 ml hexan, hvorpå der vaskes med vand og derpå med natriumhydrogen-carbonatopløsning til syrefri reaktion, hvorefter der

5 tørres med natriumsulfat, opløsningsmidlet afdampes, og remanensen destilleres. På denne måde får man 2-(2,6-difluorphenyl)-2-azido-propan med  $kp_{15} = 85-87^{\circ}\text{C}$ .

10 g (51 mmol) 2-(2,6-difluorphenyl)-2-azido-propan omsættes med 3,6 g (51 mmol) propyn-carboxylsyre i 100 ml toluen, og reaktionsblandingen oparbejdes på samme måde som beskrevet i eksempel 12. Man får 1-{2-[2-(2,6-difluorphenyl)propyl]}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylsyre med smp.  $173^{\circ}\text{C}$  (sønderdeling).

Efter forestring af denne syre med 50 ml ethanol og 0,5 ml koncentreret svovlsyre får man 1-{2-[2-(2,6-difluorphenyl)-propyl]}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylsyreethylester som en

15 lysegul tyktflydende olie, som uden yderligere rensning kan anvendes til omsætning med ammoniak.

#### Eksempel 15

Analogt med den ovenfor i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ud fra 2-(2,6-difluorphenyl)-2-azido-propan og

20 acetylendicarboxylsyredimethylester over 1-{2-[2-(2,6-difluorphenyl)propyl]}-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylsyredimethylester (smp.  $100-102^{\circ}\text{C}$ ) 1-{2-[2-(2,6-difluorphenyl)-propyl]}-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid med smp.

25  $177-178^{\circ}\text{C}$  (fra ethylacetat/hexan).

#### Eksempel 16

16,9 g (0,1 mol) 2,6-difluorbenzylazid og 8,3 g (0,1 mol) but-2-in-carboxamid opvarmes i 20 ml dioxan i 16 timer til  $100^{\circ}\text{C}$ . Efter afdampning af dioxanet isoleres den ønskede

30 isomer ved søjlekromatografi. På denne måde får man 1-(2,6-difluorbenzyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid med smp.  $208-210^{\circ}\text{C}$  (fra methanol).

Eksempel 17

2,81 g (10 mmol) 1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid, 20 ml eddikesyreanhydrid og 2 dråber svovlsyre opvarmes til 80°C i 3 timer. Efter afkøling udrøres blandingen med 100 ml vand i 1 time ved 20-25°C, det udfældede produkt frasuges og vaskes med vand. Efter omkrystallisation fra 75 ml methanol får man 1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-di(N-acetyl)carboxamid med smp. 136-138°C.

Eksempel 18

10 Analogt med den ovenfor i eksempel 17 beskrevne fremgangsmåde fremstilles endvidere 1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-(N-acetyl)carboxamid med smp. 205-207°C (fra dioxan/toluen).

Eksempel 19

1,4 g (12,5 mmol) acetylendicarboxylsyrediamid opløses ved 15 60°C i 10 ml dimethylsulfoxid. Der tilsættes 1,69 g (10 mmol) 2,6-difluorbenzylazid, og blandingen omrøres i 16 timer ved 80°C. Derefter fortyndes blandingen med 25 ml vand, hvorpå der sugefiltreres, produktet udrøres med 50 ml vand, omrøringen fortsættes i 30 minutter ved 50-60°C, hvorpå der på 20 ny frasuges, og produktet tørres og omkrystalliseres fra dioxan/ethanol. Man får 1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid med smp. 203-205°C.

Eksempel 20

25 Tabletter indeholdende 50 mg 1-(o-fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid pr. tablet kan fremstilles på følgende måde:

Sammensætning (10.000 tabletter)

Aktivt stof	500,0 g
Lactose	500,0 g
30 Kartoffelstivelse	352,0 g
Gelatine	8,0 g
Talkum	60,0 g

Magnesiumstearat	10,0 g
Siliciumdioxid (højdispers)	20,0 g
Ethanol	q.s.

Det aktive stof blandes med lactose og 292 g kartoffel-  
 5 stivelse, blandingen fugtes med en alkoholisk opløsning  
 af gelatinen, hvorpå den granuleres gennem en sigte. Efter  
 tørring tilblendes resten af kartoffelstivelsen, talkummet,  
 magnesiumstearatet og det højdisperse siliciumdioxid, og  
 den dannede blanding presses til tabletter på 145,0 mg  
 10 med et indhold af aktivt stof på 50,0 mg. Tabletterne kan  
 om ønsket forsynes med delekærv til finere tilpasning af  
 doseringen.

#### Eksempel 21

Laktabletter indeholdende 100 mg 1-(o-fluorbenzyl)-1H-  
 15 1,2,3-triazol-4-carboxamid pr. tablet kan fremstilles på  
 følgende måde:

#### Sammensætning (for 1000 tabletter)

Aktivt stof	100,00 g
Lactose	100,00 g
20 Majsstivelse	70,00 g
Talkum	8,50 g
Calciumstearat	1,50 g
Hydroxypropyl-methylcellulose	2,36 g
Schellak	0,64 g
25 Vand	q.s.
Methylenchlorid	q.s.

Det aktive stof, lactosen og 40 g majsstivelse blandes, og  
 blandingen befugtes med et klister fremstillet af 15 g majs-  
 stivelse og vand (under opvarmning), hvorpå blandingen gra-  
 30 nuleres. Granulatet tørres, resten af majsstivelsen, talkum-  
 met og calciumstearatet tilsættes og blandes med granulatet.  
 Blandingens presses til tabletter (vægt: 280 mg), som lakeres  
 med en opløsning af hydropropylmethylcellulosen og schellak



i methylenchlorid. Den færdige laktablet har en slutvægt på 283 mg.

Eksempel 22

På samme måde som beskrevet i eksemplerne 20 og 21 kan der  
5 også fremstilles tabletter eller laktabletter indeholdende  
en anden forbindelse ifølge eksemplerne 1-19.

## P A T E N T K R A V

1. Fluorerede 1-( $\alpha$ -phenylalkyl)-1H-1,2,3-triazolforbin-  
 delser, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene  
 5 formel



- 10 hvori Ph betyder en i o-stillingen med fluor og eventuelt  
 yderligere med mindst ét yderligere halogenatom substitueret  
 phenylgruppe, alk betyder methylen eller lavalkyliden, R<sub>1</sub>  
 betyder hydrogen, lavalkyl eller en usubstitueret eller med  
 lavalkanoyl eller lavalkyl substitueret carbamylgruppe, og  
 15 R<sub>2</sub> betyder en usubstitueret eller med lavalkanoyl eller  
 lavalkyl substitueret carbamylgruppe.

2. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t  
 ved, at Ph betyder en i o-stillingen med fluor og eventuelt  
 20 yderligere med op til 3 halogenatomer med et atomnummer på  
 højst 35 substitueret phenylgruppe, alk betyder methylen  
 eller C<sub>2-4</sub>-alkyliden, R<sub>1</sub> betyder hydrogen, C<sub>1-4</sub>-alkyl, carb-  
 amyl, N-C<sub>1-7</sub>-alkanoylcarbamyl eller N,N-di-C<sub>1-4</sub>-alkylcarb-  
 amyl, og R<sub>2</sub> betyder carbamyl, N-C<sub>1-7</sub>-alkanoylcarbamyl eller  
 25 N,N-di-C<sub>1-4</sub>-alkylcarbamyl.

3. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t  
 ved, at Ph betyder en i o-stillingen med fluor og eventuelt  
 yderligere med op til 2 chloratomer, 1 fluor- og 1 chloratom  
 30 eller op til 2 fluoratomer substitueret phenylgruppe, alk  
 betyder C<sub>2-4</sub>-alkyliden, R<sub>1</sub> betyder hydrogen, C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 carbamyl, N-C<sub>2-5</sub>-alkanoylcarbamyl eller N,N-di-C<sub>1-4</sub>-alkyl-  
 carbamyl, og R<sub>2</sub> betyder carbamyl, N-C<sub>2-5</sub>-alkanoylcarbamyl  
 eller N,N-di-C<sub>1-4</sub>-alkylcarbamyl.  
 35

4. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t  
 ved, at Ph betyder en i o-stillingen med fluor og eventuelt

yderligere med 1 chloratom, 1 fluor- og 1 chloratom eller op til 2 fluoratomer substitueret phenylgruppe, alk betyder  $C_{2-4}$ -alkyliden,  $R_1$  betyder hydrogen,  $C_{1-4}$ -alkyl eller en  
 5 gruppe  $R_2$ , og  $R_2$  betyder carbamyl eller N,N-di- $C_{1-4}$ -alkyl-carbamyl.

5. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at Ph betyder o-fluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5- eller  
 10 2,6-difluorphenyl eller 6-chlor-2-fluorphenyl, alk betyder methylen,  $R_1$  betyder hydrogen eller carbamyl, og  $R_2$  betyder carbamyl.

6. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at Ph betyder o-fluorphenyl, 2,5-di-fluorphenyl, 2,6-  
 15 difluorphenyl eller 2-chlor-6-fluorphenyl, alk betyder methylen, og  $R_1$  og  $R_2$  begge betyder carbamyl.

7. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-  
 20 dicarboxamid.

8. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-  
 25 carboxamid.

9. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er  
 1-(o-fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid,  
 30 1-(o-fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid,  
 1-(6-chlor-2-fluor-benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid,  
 1-(6-chlor-2-fluor-benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid,  
 1-(2,5-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid,  
 1-[1-(2,6-difluorphenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid,  
 35

- 1-(2,6-difluorbenzyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid,  
 1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-di(N,N-dimethyl)-  
 carboxamid,  
 5 1-[1-(2,6-difluorphenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid,  
 1-{2-[2-(2,6-difluorphenyl)propyl]}-1H-1,2,3-triazol-4-carbox-  
 amid,  
 1-{2-[2-(2,6-difluorphenyl)propyl]}-1H-1,2,3-triazol-4,5-di-  
 carboxamid,  
 10 1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-(N-acetyl)carboxamid,  
 1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-di(N-acetyl)carbox-  
 amid,  
 1-(2,3-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid eller  
 1-(2,4-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid.

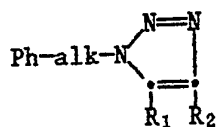
15

10. Farmaceutiske præparater, k e n d e t e g n e t ved,  
 at de indeholder en forbindelse ifølge et af kravene 1-9  
 foruden gængse farmaceutiske hjælpestoffer og/eller bære-  
 stoffer.

20

11. Fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte  
 1-( $\alpha$ -phenyllavalkyl)-1H-1,2,3-triazolforbindelser med den  
 almene formel

25



(I)

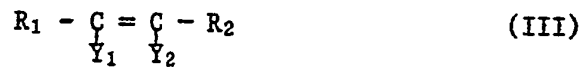
hvori Ph betyder en i o-stillingen med fluor og eventuelt  
 30 yderligere med mindst ét yderligere halogenatom substitueret  
 phenylgruppe, alk betyder methylen eller lavalkyliden, R<sub>1</sub>  
 betyder hydrogen, lavalkyl eller en usubstitueret eller med  
 lavalkanoyl eller lavalkyl substitueret carbamylgruppe, og  
 R<sub>2</sub> betyder en usubstitueret eller med lavalkanoyl eller med  
 35 lavalkyl substitueret carbamylgruppe, k e n d e t e g n e t  
 ved, at man

0

a) omsætter en forbindelse med formlen



5 med en forbindelse med formlen

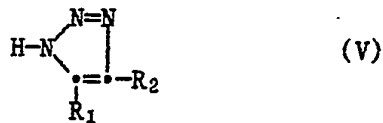


10 hvori  $\text{Y}_1$  betyder hydroxy, og  $\text{Y}_2$  betyder hydrogen, eller  $\text{Y}_1$  og  $\text{Y}_2$  sammen betyder en yderligere binding, eller et salt og/eller en tautomer deraf eller

b) omsætter en forbindelse med formlen



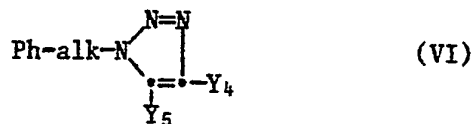
15 hvori Z betyder reaktionsdygtigt forestret hydroxy, med et 1H-1,2,3-triazolderivat med formlen



20

eller et salt deraf eller

c) i en forbindelse med formlen



25

30 hvori  $\text{Y}_4$  betyder en gruppe  $\text{Y}_A$ , som kan omdannes til usubstitueret eller lavalkylsubstitueret carbamyl, og  $\text{Y}_5$  betyder en gruppe  $\text{R}_1$  eller en gruppe  $\text{Y}_B$ , som kan omdannes til usubstitueret eller lavalkylsubstitueret carbamyl, eller  $\text{Y}_4$  betyder en gruppe  $\text{R}_2$ , og  $\text{Y}_5$  betyder en gruppe  $\text{Y}_B$ , som kan omdannes til usubstitueret eller lavalkylsubstitueret carbamyl, omdanner  $\text{Y}_A$  og/eller  $\text{Y}_B$  til usubstitueret eller lavalkylsubstitueret carbamyl, om nødvendigt adskiller

35 en dannet isomerblanding i komponenterne og isolerer isomeren med formlen I og, om ønsket, omdanner en fremstillet forbin-

0

delse med formlen I til en anden forbindelse med formlen I og/eller adskiller en fremstillet enantiomer- eller diastereomerblanding i komponenterne, idet fremgangsmåden især er ejendommelig ved, at man omsætter en forbindelse med formlen VI, hvori  $Y_4$  betyder forestret carboxy, og  $Y_5$  betyder hydrogen, lavalkyl eller eventuelt forestret carboxy, med et overskud af ammoniak eller en dilavalkylamin og, om ønsket, lavalkanoyler  $R_2$  og eventuelt  $R_1$  i en fremstillet forbindelse, hvori  $R_2$  og eventuelt  $R_1$  betyder usubstitueret carbamyl.

10

15

20

25

30

35