



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 245 874 A5

4(51) C 07 D 249/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

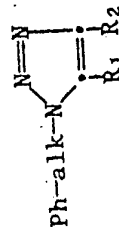
(21)	AP C 07 D / 289 243 5	(22)	16.04.86	(44)	20.05.87
(31)	1663/85-5	(32)	18.04.85	(33)	CH
(71)	siehe (73)				
(72)	Meier, René, CH				
(73)	CIBA-GEIGY AG, 4002 Basel, CH				

(54) Verfahren zur Herstellung fluorierter Benzyltriazolverbindungen

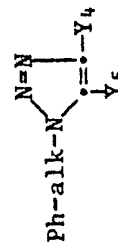
(57) Neue fluorierte

1-( $\alpha$ -Phenylalkyl)-1H-1,2,3-triazolverbindungen der Formel (I), worin Ph einen in o-Stellung durch Fluor und gegebenenfalls zusätzlich durch mindestens ein weiteres Halogenatom substituierter Phenylrest bedeutet, alk Niederalkyliden darstellt, R<sub>1</sub> Wasserstoff, Niederalkyl oder eine unsubstituierte oder durch Niederalkanoyl oder Niederalkyl substituierte Carbamylgruppe bedeutet und R<sub>2</sub> für eine unsubstituierte oder durch Niederalkanoyl oder Niederalkyl substituierte Carbamylgruppe steht, haben antikonvulsive Eigenschaften und sind als Arzneimittel verwendbar. Sie werden hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel (VI), worin Y<sub>4</sub> verestertes Carboxy bedeutet und Y<sub>5</sub> Wasserstoff, Niederalkyl oder ebenfalls verestertes Carboxy darstellt, mit einem Überschuß von Ammoniak oder eines Diniederalkylamins umsetzt und gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß erhältliche Verbindung, worin R<sub>2</sub> und gegebenenfalls R<sub>1</sub> unsubstituiertes Carbamyl bedeutet R<sub>2</sub> und gegebenenfalls R<sub>1</sub> niederalkanoliert. Formeln I und VI

(I)



(VI)



**Erfindungsanspruch:**

1. Verfahren zur Herstellung neuer 1-( $\alpha$ -Phenylniederalkyl)-1H-1,2,3-triazolverbindungen der Formel



worin Ph einen in o-Stellung durch Fluor und gegebenenfalls zusätzlich durch mindestens ein weiteres Halogenatom substituierter Phenylrest bedeutet, alk Niederalkyliden darstellt, R<sub>1</sub> Wasserstoff, Niederalkyl oder eine unsubstituierte oder durch Niederalkanoyl oder Niederalkyl substituierte Carbamylgruppe bedeutet und R<sub>2</sub> für eine unsubstituierte oder durch Niederalkanoyl oder Niederalkyl substituierte Carbamylgruppe steht, **gekennzeichnet dadurch**, daß man

a) Ph-alk-N<sub>3</sub> (II),

mit einer Verbindung der Formel



worin Y<sub>1</sub> Hydroxy und Y<sub>2</sub> Wasserstoff darstellt, oder Y<sub>1</sub> und Y<sub>2</sub> gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten, oder einem Salz und/oder Tautomeren davon umgesetzt oder

b) eine Verbindung der Formel

Ph-alk-Z (IV),

worin Z reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, mit einem 1H-1,2,3-Triazolderivat der Formel



oder einem Salz davon umgesetzt oder

c) in einer Verbindung der Formel



worin Y<sub>4</sub> einen in substituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Carbamyl überführbaren Rest Y<sub>A</sub> und Y<sub>5</sub> einen Rest R<sub>1</sub> oder einen in unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Carbamyl überführbaren Rest Y<sub>B</sub> oder Y<sub>4</sub> einen Rest R<sub>2</sub> und Y<sub>5</sub> einen in unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Carbamyl überführbaren Rest Y<sub>B</sub> dargestellt, Y<sub>4</sub> und/oder Y<sub>5</sub> in unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Carbamyl überführt erforderlichenfalls ein erhaltenes Isomerenmisch in die Komponenten auftrennt und das Isomere der Formel (I) isoliert und gewünschtenfalls die verfahrensgemäß erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel (I) umwandelt und/oder ein verfahrensgemäß erhältliches Enantiomeren- bzw. Diastereomerenmisch in die Komponenten aufspaltet.

2. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man eine Verbindung der Formel VI, worin Y<sub>4</sub> verestertes Carboxy bedeutet und Y<sub>5</sub> Wasserstoff, Niederalkyl oder ebenfalls verestertes Carboxy darstellt, mit einem Überschuß von Ammoniak oder eines Diniederalkylamins umsetzt und gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß erhältliche Verbindung, worin R<sub>2</sub> und gegebenenfalls R<sub>1</sub> unsubstituiertes Carbamyl bedeutet R<sub>2</sub> und gegebenenfalls R<sub>1</sub> niederalkanoyliert.

3. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Verbindungen der Formel (I), worin Ph einen in o-Stellung durch Fluor und gegebenenfalls zusätzlich durch bis und mit 3 Halogenatome der Atomnummer bis und mit 35 substituiertes Phenyl bedeutet, alk für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyliden steht, R<sub>1</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Carbamyl, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylcarbamyl oder N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbamyl bedeutet und R<sub>2</sub> Carbamyl, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylcarbamyl oder N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbamyl darstellt, herstellt.
4. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Verbindungen der Formel (I), worin Ph in o-Stellung durch Fluor und gegebenenfalls zusätzlich durch bis und mit 2 Chloratome, 1 Fluor- oder 1 Chloratom oder bis und mit 2 Fluoratome substituiertes Phenyl bedeutet, alk C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyliden bedeutet, R<sub>1</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Carbamyl, N-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylcarbamyl oder N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbamyl bedeutet und R<sub>2</sub> Carbamyl, N-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylcarbamyl oder N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbamyl darstellt, herstellt.
5. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Verbindungen der Formel (I), worin Ph in o-Stellung durch Fluor und gegebenenfalls zusätzlich durch 1 Chloratom, 1 Fluor- und 1 Chloratom oder bis und mit 2 Fluoratome substituiertes Phenyl bedeutet, alk für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyliden steht, R<sub>1</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder einen Rest R<sub>2</sub> bedeutet und R<sub>2</sub> Carbamyl oder N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbamyl darstellt, herstellt.
6. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Verbindungen der Formel (I), worin Ph o-Fluorphenyl, 2,3-2,4-, 2,5- oder 2,6-Difluorphenyl oder 6-Chlor-2-fluor-phenyl bedeutet, alk für Methylen steht, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder Carbamyl bedeutet und R<sub>2</sub> Carbamyl darstellt, herstellt.
7. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Verbindungen der Formel (I), worin Ph o-Fluorphenyl oder 2,6-Difluorphenyl bedeutet, alk Methylen darstellt, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder Carbamyl bedeutet und R<sub>2</sub> Carbamyl darstellt, herstellt.
8. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Verbindungen der Formel (I), worin Ph 2,6-Difluorphenyl bedeutet, alk Methylen darstellt, R<sub>1</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder einen Rest R<sub>2</sub> bedeutet und R<sub>2</sub> für Carbamyl, N-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylcarbamyl oder N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbamyl steht, herstellt.
9. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Verbindungen, worin Ph o-Fluorphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl oder 2-Chlor-6-fluor-phenyl bedeutet, alk für Methylen steht und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> beide Carbamyl darstellen, herstellt.
10. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Verbindungen der Formel (I), worin Ph 2,6-Difluorphenyl, alk Methylen, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder Carbamyl und R<sub>2</sub> Carbamyl darstellt, herstellt.
11. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-(o-Fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid herstellt.
12. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid herstellt.
13. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-(0-Fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid herstellt.
14. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid herstellt.
15. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-(6-Chlor-2-fluor-benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid herstellt.
16. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-(6-Chlor-2-fluor-benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid herstellt.
17. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-(2,5-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid herstellt.
18. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-[1-(2,6-Difluorphenyl)äthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid herstellt.
19. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-(2,6-Difluorbenzyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid herstellt.
20. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-di(N,N-dimethyl)-carboxamid herstellt.
21. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-[1-(2,6-Difluorphenyl)äthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid herstellt.
22. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-{2-[2-(2,6-Difluorphenyl)propyl]}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid herstellt.
23. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-{2-[2,6-Difluorphenyl)propyl]}-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid herstellt.
24. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-(N-acetyl)carboxamid herstellt.
25. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-di(N-acetyl)carboxamid herstellt.
26. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-(2,3-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid herstellt.
27. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-(2,3-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid herstellt.
28. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-(2,4-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid herstellt.

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 1-( $\alpha$ -Phenylniederalkyl)-1H-1,2,3-triazolverbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antikonvulsiver Wirksamkeit.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von Epilepsie.

## Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind bereits Verbindungen mit antikonvulsiver Wirkung bekannt, beispielsweise 1-(o-Chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid und 1-(o-Chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid.

## Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit stärkerer antikonvulsiver Wirkung.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue fluoridierte 1-( $\alpha$ -Phenylalkyl)-1H-1,2,3-triazolverbindungen der Formel



hergestellt, worin Ph einen in o-Stellung durch Fluor und gegebenenfalls zusätzlich durch mindestens ein weiteres Halogenatom substituierten Phenylrest bedeutet, alk Niederalkyliden darstellt, R<sub>1</sub> Wasserstoff, Niederalkyl oder eine unsubstituierte oder durch Niederalkanoyl oder Niederalkyl substituierte Carbamylgruppe bedeutet und R<sub>2</sub> für eine unsubstituierte oder durch Niederalkanoyl oder Niederalkyl substituierte Carbamylgruppe steht.

Als zusätzliche Halogensubstituenten von Ph kommen beispielsweise Halogenatome der Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor oder in zweiter Linie Brom, in Betracht. Insgesamt können bis und mit 5 Halogensubstituenten vorhanden sein, zusätzlich zum o-Fluorsubstituenten beispielsweise 1 oder auch 2 Chloratom(e), 1 Chlor- und 1 Fluoratom bzw. 1 bis 3, z. B. 1 oder 2 Fluoratom(e). Ein einzelnes zusätzliches Halogenatom ist dabei beispielsweise in 4-, 5- oder insbesondere 6-Stellung gebunden.

Niederalkyliden ist beispielsweise C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyliden, insbesondere Methylen, ferner Äthyliden, 1,1-Propyliden, 2,2-Propyliden (Isopropyliden) oder 1,1-Butyliden.

Niederalkyl ist beispielsweise C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl oder in zweiter Linie Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Sekundärbutyl oder Tertiärbutyl, kann aber auch eine C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl-, wie Butyl-, Hexyl- oder Heptylgruppe sein.

Durch Niederalkanoyl bzw. Niederalkyl substituiertes Carbamyl ist insbesondere durch Niederalkanoyl mono- oder durch Niederalkyl disubstituiert und bedeutet beispielsweise N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylcarbamyl, in erster Linie N-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylcarbamyl, wie Acetyl- oder Pivaloylcarbamoyl, oder vor allem N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbamyl, wie N,N-Dimethylcarbamyl oder N,N-Diäthylcarbamyl.

Die neuen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere eine ausgeprägte antikonvulsive Wirksamkeit, die sich beispielsweise an der Maus anhand eines deutlichen Metrazol-Antagonismus im Dosisbereich von etwa 30 bis 300 mg/kg p. o. sowie an Maus und Ratte anhand einer ausgeprägten Schutzwirkung gegen durch Elektroschock ausgelöste Konvulsionen im Dosisbereich von etwa 1 bis etwa 50, in den meisten Fällen von etwa 1 bis etwa 25 mg/kg p. o. zeigen läßt. In diesem Modell wurden beispielsweise die folgenden Werte für die effektive Dosis ED<sub>50</sub> in mg/kg p. o. erhalten (1 h

Vorapplikation):

- 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid: 17 (Maus) bzw. 8 (Ratte);
- 1-(o-Fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid: 17 (Maus, Ratte);
- 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid: 4 (Maus, Ratte);
- 1-(6-Chlor-2-fluor-phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid: 7 (Maus) bzw. 10 (Ratte);
- 1-(o-Fluorphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid: 6 (Maus) bzw. 10 (Ratte);
- 1-(6-Chlor-2-fluor-phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid: 11 (Maus);
- 1-(2,5-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid: 6 (Maus).

Die erfindungsgemäß bereitgestellten fluoridierten 1-( $\alpha$ -Phenylalkyl)-1H-1,2,3-triazolverbindungen der Formel (I) weisen ihren als antikonvulsiv wirksam bekannten Chloranalogen gegenüber den Vorteil einer verbesserten Wirksamkeit auf. So ergaben sich in obigem Modell z. B. folgende ED<sub>50</sub>-Werte:

- 1-(o-Chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid: 26 (Maus) bzw. 25 (Ratte) und
- 1-(o-Chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid: 40 (Maus) bzw. 43 (Ratte).

Die erfindungsgemäß bereitgestellten Verbindungen sind dementsprechend vorzüglich geeignet zur Behandlung von Konvulsionen verschiedenartiger Genese, beispielsweise zur Behandlung der Epilepsie und können als antikonvulsive, beispielsweise antiepileptische, Arzneiwirkstoffe verwendet werden.

Die Erfindung betrifft in erster Linie die Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin Ph einen in o-Stellung durch Fluor und gegebenenfalls zusätzlich durch bis und mit 3 Halogenatome der Atomnummer bis und mit 35 substituiertes Phenyl bedeutet, alk für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyliden steht, R<sub>1</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Carbamyl, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylcarbamyl oder N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylcarbamyl bedeutet und R<sub>2</sub> Carbamyl, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylcarbamyl oder N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylcarbamyl darstellt.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise die Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin in o-Stellung durch Fluor und gegebenenfalls zusätzlich durch bis und mit 2 Chloratome, 1 Fluor- und 1 Chloratom oder bis und mit 2 Fluoratome substituiertes Phenyl, wie o-Fluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5- oder 2,6-Difluorphenyl, 2-Chlor-6-fluor-phenyl, ferner 2,4,6-Trifluorphenyl, darstellt, alk C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyliden, wie Methylen, ferner Äthyliden oder 2,2-Propyliden, bedeutet, R<sub>1</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, Carbamyl, N-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylcarbamyl, wie Acetyl- oder Pivaloylcarbamyl, oder N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylcarbamyl, wie Dimethylcarbamyl, bedeutet und R<sub>2</sub> Carbamyl, N-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylcarbamyl, wie Acetyl- oder Pivaloylcarbamyl, oder N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylcarbamyl, wie Dimethylcarbamyl, darstellt.

Die Erfindung betrifft vor allem die Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin Ph in o-Stellung durch Fluor und gegebenenfalls zusätzlich durch 1 Chloratom, 1 Fluor- und 1 Chloratom oder bis und mit 2 Fluoratome substituiertes Phenyl, wie o-Fluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5- oder 2,6-Difluorphenyl, 2 Chlor-6-Fluorphenyl, ferner 2,4,6-Trifluorphenyl, bedeutet, alk für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyliden, insbesondere 1,1-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyiden, wie Methylen, steht, R<sub>1</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, oder einen Rest R<sub>2</sub> bedeutet und R<sub>2</sub> Carbamyl oder in zweiter Linie N-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylcarbamyl, wie Acetylcarbamyl, oder N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbamyl, wie Dimethylcarbamyl, bedeutet, beispielsweise Verbindungen der Formel (I), worin Ph o-Fluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5- oder 2,6-Difluorphenyl oder 6-Chlor-2-fluor-phenyl bedeutet, alk für Methylen steht, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder unsubstituiertes Carbamyl bedeutet und R<sub>2</sub> unsubstituiertes Carbamyl darstellt.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin Ph o-Fluorphenyl oder 2,6-Difluorphenyl bedeutet, alk Methylen darstellt, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder unsubstituiertes Carbamyl bedeutet und R<sub>2</sub> unsubstituiertes Carbamyl ist.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise die Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin Ph 2,6-Difluorphenyl bedeutet, alk Methylen darstellt, R<sub>1</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, oder einen Rest R<sub>2</sub> bedeutet und R<sub>2</sub> Carbamyl oder in zweiter Linie N-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylcarbamyl, wie Acetylcarbamyl, oder N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylcarbamyl, wie Dimethylcarbamyl, darstellt.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie die Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin Ph o-Fluorphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl oder 2-Chlor-6-fluor-phenyl bedeutet, alk für Methylen steht und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> beide Carbamyl darstellen, ferner Verbindungen der Formel I, worin Ph 2,6-Difluorphenyl, alk Methylen, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder Carbamyl und R<sub>2</sub> Carbamyl bedeutet.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) beruht auf an sich bekannten Methoden und ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Ph - alk - N<sub>3</sub> (II)

mit einer Verbindung der Formel



worin Y<sub>1</sub> Hydroxy und Y<sub>2</sub> Wasserstoff darstellt und Y<sub>1</sub> und Y<sub>2</sub> gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten, oder einem Salz und/oder Tautomeren davon umgesetzt oder

b) eine Verbindung der Formel Ph - alk - Z (IV),

worin Z reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, mit einem 1H-1,2,3-Triazolderivat der Formel



oder einem Salz davon umgesetzt oder

c) in einer Verbindung der Formel



worin Y<sub>4</sub> einen in unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Carbamyl überführbaren Rest Y<sub>A</sub> und Y<sub>5</sub> eine Gruppe R<sub>1</sub> oder einen in unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Carbamyl überführbaren Rest Y<sub>B</sub> oder Y<sub>4</sub> eine Gruppe R<sub>2</sub> und Y<sub>5</sub> einen in unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Carbamyl überführbaren Rest Y<sub>B</sub> darstellt, Y<sub>A</sub> und/oder Y<sub>B</sub> in unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Carbamyl überführt, erforderlichenfalls ein erhaltenes Isomerenmisch in die Komponenten auftrennt und das Isomere der Formel (I) isoliert und gewünschtenfalls die verfahrensgemäß erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel (I) umgewandelt und/oder ein verfahrensgemäß erhältliches Enantiomeren- bzw. Diastereomerenmisch in die Komponenten aufspaltet.

Als Ausgangsstoffe der Formel (III) für die **Verfahrensvariante a)** und Tautomere derselben kommen beispielsweise Verbindungen der Formeln  $R_1-C\equiv C-R_2$  (III a) und  $R_1-C(=O)-CH_2-R_2$  (III b) in Betracht. Salze derselben sind beispielsweise Alkalimetall-, z. B. Natriumsalze von Verbindungen der Formel (III a), die aus diesen und Alkalimetallalkanoaten, z. B. Natriummethanolat, erhalten werden können.

Die Umsetzung von Verbindungen II und III erfolgt in üblicher Weise, vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel, erforderlichenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und/oder bei erhöhter Temperatur. Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol, oder Äther, wie Tertiärbutoxymethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Bevorzugte Ausführungsformen dieses Verfahrens sind beispielsweise die Umsetzung eines Azides der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III a) in Benzol oder Dioxan bei etwa 60–120°C, vorzugsweise Siedetemperatur.

Die Ausgangsstoffe der Formel (III) und teilweise der Formel (II) sind bekannt. Neue Ausgangsstoffe der Formel (II) können in Analogie zur Bildungsweise der bekannten erhalten werden, beispielsweise indem man eine Verbindung der Formel Ph-alk-Z (IV), worin Z reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, wie Halogen, z. B. Chlor, Brom oder Jod, oder Sulfonyloxy, wie Niederalkansulfonyloxy, gegebenenfalls substituiertes Benzolsulfonyloxy, wie Methan-, Äthan-, Benzol-, p-Toluol- oder p-Brombenzolsulfonyloxy, oder Fluorsulfonyloxy, bedeutet, mit einem Alkalimetallazid, z. B. mit Natriumazid, umsetzt, beispielsweise in Dimethylsulfoxid oder Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, oder indem man einen Alkohol (Z = Hydroxy), in Gegenwart von Triphenylphosphin und eines Azodicarbonsäureesters, z. B. von Azodicarbonsäurediäthylester, mit Stickstoffwasserstoffsäure zur Reaktion bringt, beispielsweise in Toluol.

In Ausgangsstoffen IV **gemäß der Verfahrensvariante b)** bedeutet reaktionsfähiges verestertes Hydroxy beispielsweise Halogen, z. B. Chlor, Brom oder Jod, oder Sulfonyloxy, wie Niederalkansulfonyloxy, gegebenenfalls substituiertes Benzolsulfonyloxy, wie Methan-, Äthan-, Benzol-, p-Toluol- oder p-Brombenzolsulfonyloxy, oder Fluorsulfonyloxy.

Salze von Verbindungen (V) sind beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallsalze derselben, wie deren Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze.

Die Umsetzung erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels oder vorteilhaft, indem man die Komponente der Formel (V) als Salz einsetzt, erforderlichenfalls unter Erwärmen, vorzugsweise in einem Lösungs- oder Verdünnungsmittel. Basische Kondensationsmittel sind beispielsweise mit der Komponente der Formel (V) salzbildende basische Kondensationsmittel, wie Alkalimetallalkoholate, z. B. Natriummethanolat oder Natriumäthanolat, Alkalimetall- oder Erdalkalimetallamide, z. B. Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid. Wie erwähnt, wird die Überführung der Komponente der Formel (V) in eines ihrer Salze vorteilhaft vorab durchgeführt, z. B. durch Umsetzung mit einer der genannten Basen. Lösungsmittel sind für die Durchführung der Umsetzung in Gegenwart eines Alkoholates vorzugsweise die entsprechenden Alkohole und bei der Durchführung in Gegenwart von Amiden beispielsweise aprotische organische Lösungsmittel, wie Phosphorsäureniederalkylamide, z. B. Hexamethylphosphorsäuretriamid, Alkansäureamide, z. B. Dimethylformamid, oder Diniederalkylsulfoxide, z. B. Dimethylsulfoxid. Verfahrensgemäß als Nebenprodukt gebildete Isomere sind ggf. von den gewünschten Verbindungen der Formel (I) abzutrennen.

Die Ausgangsstoffe (IV) und (V) können, sofern sie nicht bereits bekannt sind, in üblicher Weise hergestellt werden. So erhält man Verbindungen der Formel (IV) z. B., indem man einen entsprechenden Alkohol (IV; Z = Hydroxy) reaktionsfähig verestert, z. B. mittels Thionylchlorid, Phosphortribromid oder eines Sulfonylchlorides. Verbindungen (V) können hergestellt werden, indem man Trimethylsilylazid oder Stickstoffwasserstoffsäure mit einer Verbindung der Formel



worin  $R_1$  insbesondere unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Carbamyl bedeutet, umgesetzt und in einem gegebenenfalls erhaltenen l-Trimethylsilyltriazolderivat die Silylgruppe, gewünschtenfalls nach Niederalk(ano)lylierung von Carbamyl  $R_2$  und/oder  $R_1$  wie für Verbindungen der Formel I nachstehend angegeben, durch milde Hydrolyse abspaltet. Man kann aber auch Trimethylsilylazid mit einer Verbindung der Formel



worin  $Y_4$  einen in unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Carbamyl überführbaren Rest  $Y_A$ , beispielsweise verestertes Carboxy, wie Niederalcoxycarbonyl, oder Cyano und  $Y_5$  Wasserstoff oder vorzugsweise einen in unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Carbamyl überführbaren Rest  $Y_B$ , der vorzugsweise mit  $Y_A$  identisch ist, bedeutet, umsetzen und  $Y_A$  und/oder  $Y_B$  in unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Carbamyl überführen, im Falle von verestertem Carboxy beispielsweise durch Ammonolyse (Umsetzung mit Ammoniak) bzw. im Falle von Cyano beispielsweise durch Hydrolyse, wobei auch die Trimethylsilylgruppe abgespalten wird.

Gemäß der **Verfahrensvariante c)** in unsubstituierte oder durch Niederalkyl substituiertes Carbamyl überführbare Reste  $Y_A$  und/oder  $Y_B$  sind beispielsweise freie oder in einer Salz- oder Anhydridform vorliegende Carboxylgruppen, unsubstituierten oder durch Niederalkyl substituierte Amidinogruppen oder veresterte Carboxygruppen, ferner Cyanogruppen. Veresterte Carboxygruppen sind beispielsweise mit einem Niederalkanol oder einem Niederalkylmercaptan veresterte Carboxygruppen, d. h. Niederalkoxy- oder Niederalkoxylthiocarbonylgruppen, können aber auch mit einem beliebigen anderen Alkohol oder Mercaptan, z. B. mit einem gegebenenfalls substituierten Phenol oder Thiophenol, verestert sein.

In Salzform vorliegende Carboxylgruppen sind beispielsweise in einer von Ammoniak oder einem Diniederalkylamin abgeleitete Ammoniumsalzform vorliegende Carboxygruppen, ferner in Metall-, z. B. Alkali- oder Erdalkalimetallsalzform vorliegende Carboxygruppen.

In Anhydridform vorliegende Carboxygruppen sind beispielsweise in einer Halogenidform vorliegende Carboxygruppen, wie Chlorcarbonyl, können aber auch mit einer reaktiven Carbonsäure anhydridisiert sein und beispielsweise Alkoxycarbonyloxycarbonyl oder Trifluoracetoxycarbonyl bedeuten.

Die Überführung der genannten Gruppen  $Y_A$  und/oder  $Y_B$  in ggf. niederalkyliertes Carbamyl erfolgt in üblicher Weise, ausgehend von freien, veresterten oder in einer Anhydridform vorliegenden Carboxygruppen und unsubstituierte oder durch Niederalkyl substituierte Amidinogruppen durch Solvolyse, d. h. Hydrolyse oder Ammonolyse bzw. Aminolyse (Umsetzung mit Ammoniak oder einem Diniederalkylamin).

Durch Hydrolyse kann man beispielsweise Cyanogruppen in Carbamyl oder unsubstituierte oder durch Niederalkyl substituierte Amidinogruppen  $Y_A$  und/oder  $Y_B$  in unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Carbamyl überführen. Die Hydrolyse von Cyanogruppen erfolgt beispielsweise in Gegenwart von basischen Hydrolysemitteln, wie Alkalimetallhydroxiden, z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid, erforderlichenfalls in Anwesenheit von Peroxyverbindungen, z. B. Wasserstoffperoxid. Die Hydrolyse von Amidinogruppen wird beispielsweise in Gegenwart eines sauren Hydrolysemittels, wie einer Mineral-, Sulfon- oder Carbonsäure, z. B. von Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salzsäure oder einer anderen Halogenwasserstoffsäure, p-Toluolsulfonsäure oder einer anderen organischen Sulfonsäure, oder einer Niederalkansäure, wie Essigsäure, vorzugsweise in katalytischen Mengen, durchgeführt.

Durch Ammonolyse bzw. Aminolyse kann man beispielsweise freie oder in einer Salz- oder Anhydridform vorliegende oder veresterte Carboxygruppen in unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Carbamyl überführen. Dabei arbeitet man erforderlichenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels, vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel. Kondensationsmittel sind basische Kondensationsmittel, vor allem Ammoniak bzw. für die Aminolyse verwendete Amine im Überschuß, ausgehend von in Anhydridform vorliegendem Carboxy ferner Alkalimetallhydroxide oder -carbonate oder tertiäre organische Stickstoffbasen, wie Triniederalkylamine oder tertiäre heteroaromatische Stickstoffbasen, wie Triäthylamin oder Pyridin. Freie Carboxygruppen können unter Dehydratisierung der intermediär gebildeten Ammoniumsalze, z. B. durch Erhitzen oder Einwirkung wasserentziehender Mittel, wie von Säureanhydriden, z. B. Phosphorpentoxid, und dergleichen, oder von Carbodiimiden, z. B. N,N-Dicyclohexylcarbodiimid, in Carbamyl überführt werden. Eine besonders bevorzugte Ausführungsform dieser Verfahrensvariante ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel VI, worin  $Y_4$  verestertes Carboxy bedeutet und  $Y_5$  Wasserstoff, Niederalkyl oder ebenfalls verestertes Carboxy darstellt, mit einem Überschuß von Ammoniak oder eines Diniederalkylamins umsetzt und gewünschtenfalls in einer verfahrensgemäß erhältlichen Verbindung, worin  $R_2$  und gegebenenfalls  $R_1$  unsubstituiertes Carbamyl bedeutet  $R_2$  und gegebenenfalls  $R_1$  niederalkanoyliert.

Die Ausgangsstoffe (VI) können, soweit sie nicht bekannt sind, in üblicher Weise hergestellt werden, beispielsweise indem man ein Azid der Formel



mit einer Verbindung der Formel



umsetzt, beispielsweise in analoger Weise wie unter der Verfahrensvariante a) beschrieben. Erforderlichenfalls können primär erhaltene Ester bzw. Nitrile der Formel (VI;  $Y_A$  und ggf.  $Y_B$  = verestertes Carboxy oder Cyano) unter basischen Bedingungen, z. B. mittels wäßrig-alkoholischer Natronlauge, zur entsprechenden Säure hydrolysiert und primär oder durch Hydrolyse entsprechender Ester oder Nitrile erhaltene Säuren der Formel (VI,  $Y_A$  und ggf.  $Y_B$  = Carboxy), z. B. mit Thionylchlorid, in die Säurechlorid überführt werden.

Als **Umwandlungsreaktionen verfahrensgemäß erhältlicher Verbindungen in andere Verbindungen der Formel (I)** sind insbesondere Substitutionsreaktionen an N-unsubstituierten oder N-mononiederalkylierten Carbamylgruppen  $R_2$  und/oder  $R_1$  sowie die Auftrennung verfahrensgemäß erhältlicher Isomerengemische zu nennen.

So kann man in Verbindungen der Formel (I) durch Behandeln mit einem Niederalkanoylierungsmittel N-unsubstituiertes Carbamyl in N-Niederalkanoylcarbamyl bzw. durch Behandlung mit einem Niederalkylierungsmittel unsubstituiertes Carbamyl in N,N-Diniederalkylcarbamyl und/oder N-Mononiederalkylcarbamyl in N,N-Diniederalkylcarbamyl überführen. N-Mononiederalkyl-derivate von Verbindungen der Formel (I) können beispielsweise ausgehend von entsprechenden Ausgangsstoffen der Formeln (III), (V) oder (VI), insbesondere (VI), erhalten werden.

Niederalkanoylierungsmittel sind beispielsweise Niederalkancarbonsäureanhydride, wie Acetanhydrid oder das gemischte Anhydrid von Ameisen- und Essigsäure, bzw. Niederalkancarbonsäurechloride, wie Acetylchlorid. Die Umsetzung mit diesen erfolgt in üblicher Weise, erforderlichenfalls in Gegenwart einer Base, z. B. von Triäthylamin oder Pyridin, bzw. im Falle der Umsetzung mit Säureanhydriden in Gegenwart einer Mineralsäure, z. B. von Schwefelsäure.

Niederalkylierungsmittel sind beispielsweise reaktive Ester, wie Halogenwasserstoffsäure-, Schwefelsäure- oder Sulfonsäureestern von Niederalkanolen, wie Niederalkylhalogenide, z. B. Methyljodid, Diniederalkylsulfate, z. B. Dimethylsulfat, oder Niederalkylester aliphatischer oder aromatischer Sulfonsäuren, insbesondere von Niederalkansulfonsäuren oder ggf. substituierten Benzolsulfonsäuren, z. B. Niederalkylmethansulfonate, -äthansulfonate, -benzolsulfonate oder -p-toluolsulfonate. Die Niederalkylierung erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise unter basischen Bedingungen, wie in Gegenwart eines Alkalimetallhydroxides, z. B. von Kaliumhydroxid, sowie vorteilhafterweise eines Phasentransfer-Katalysators, z. B. von Tetrabutylammoniumbromid oder Benzyltrimethylammoniumchlorid.

Die **Auftrennung von Isomerengemischen**, als welche beispielsweise Enantiomeren- bzw. Diastereomerengemische von Verbindungen der Formel (I) mit mindestens einem asymmetrischen C-Atom sowie Gemische von Verbindungen der Formel (I) und verfahrensgemäß gebildeten Isomeren derselben zu nennen sind, erfolgt in üblicher Weise. Diastereoisomerengemische sowie Gemische von Verbindungen der Formel (I) und verfahrensgemäß gebildeten Isomeren derselben können beispielsweise auf Grund der unterschiedlich physikalischen Eigenschaften der Komponenten durch übliche physikalische Trennverfahren, z. B. durch fraktionierte Kristallisation, Chromatographieverfahren und dergleichen getrennt werden. Für die Auftrennung von Enantiomerengemischen ist beispielsweise die fraktionierte Kristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder die Chromatographie an einer optisch aktiven stationären und/oder mobilen Phase geeignet. Man kann aber ein Enantiomerengemisch auch, z. B. durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Säurechlorid, in die entsprechenden diastereomeren Acyl-derivate überführen, diese in die Komponenten auftrennen und aus diesen, z. B. durch milde Säurebehandlung, die reinen Enantiomeren freisetzen.

Neue Ausgangsstoffe, z. B. der Formeln (V) und (VI), die speziell für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen entwickelt wurden, insbesondere die zu den eingangs als bevorzugt gekennzeichneten Verbindungen der Formel (I) führende Ausgangstoffauswahl, die Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Zwischenprodukte bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung.

Die neuen Verbindungen der Formel (I) können z. B. als Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche eine therapeutisch wirksame Menge der Aktivsubstanz, gegebenenfalls zusammen mit anorganischen oder organischen, festen oder flüssigen, pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen, z. B. oralen, oder parenteralen Verabreichung eignen. So verwendet man Tabletten oder Gelatinekapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z. B. Laktose, Dextrose, Saccharose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin, und/oder Schmiermittel, z. B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol, aufweisen. Tabletten können ebenfalls Bindemittel, z. B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z. B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, und/oder Brausemischungen, oder Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Süßmittel aufweisen. Ferner kann man die neue Verbindung der Formel (I) in Form von parenteral verabreichbaren Präparaten oder von Infusionslösungen verwenden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonische wäßrige Lösungen oder Suspensionen, wobei diese z. B. bei lyophilisierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Trägermaterial, z. B. Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z. B. Konservier-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn, erwünscht, weitere pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z. B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt und enthalten von etwa 0,1% bis 100% insbesondere von etwa 1% bis etwa 50%, Lyophilisate bis zu 100% des Aktivstoffes.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), vorzugsweise in Form von pharmazeutischen Präparaten. Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei oraler Applikation zwischen etwa 1 und etwa 50 mg/kg in Einzeldosen von je etwa 1 bis 25 mg/kg und für Warmblüter mit einem Gewicht von etwa 70 kg, vorzugsweise in Tagesdosen von etwa 0,070 g und etwa 3,5 g.

#### Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung; Temperaturen werden in Celsiusgraden, angegeben.

**Beispiel 1:** 73,5 g (0,25 Mol) 1-(o-Fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäuredimethylester werden in 1000 ml Methanol gelöst. Dann preßt man im Autoklaven 250 g Ammoniak auf und beläßt 24 h bei 100°C. Dann wird abgekühlt, das auskristallisierte Produkt abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus Dioxan/Toluol umkristallisiert. Man erhält das 1-(o-Fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid vom Smp. 197–199°C.

Das Ausgangsmaterial kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden: Zu einer auf 90°C erwärmten Lösung von 41,5 g (0,275 Mol) o-Fluorbenzylazid in 50 ml Toluol wird eine Lösung von 40 g (0,282 Mol) Acetylendicarbonsäuredimethylester in 500 ml Toluol zugetropft. Nach 5 weiteren Stunden bei 90°C zieht man das Toluol ab und saugt nach Abkühlen die auskristallisierte Substanz ab. Nach Umkristallisieren aus einem Gemisch von Diäthyläther und Petroläther (1:1) erhält man so den 1-(o-Fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäuredimethylester vom Smp. 49–51°C.

**Beispiel 2:** 59 g (0,26 Mol) 1-(o-Fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure werden mit 300 ml Thionylchlorid 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Dann destilliert man das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum, löst das zurückbleibende 1-(o-Fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurechlorid in 500 ml Toluol und tropft diese Lösung bei 5–10°C zu 500 ml einer konzentrierten wäßrigen Ammoniaklösung. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält so das 1-(o-Fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid vom Smp. 220–222°C.

Das Ausgangsmaterial kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden: Eine Lösung von 50 g (0,33 Mol) o-Fluorbenzylazid, 23,1 g (0,33 Mol) Propioncarbonsäure und 400 ml Toluol wird 24 Stunden bei 70°C gerührt. Das ausgefallene Produkt wird nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur abgesaugt und zunächst mit Toluol und dann mit Diäthyläther gewaschen. Man erhält so die 1-(o-Fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure vom Smp. 151°C (Zers.).

**Beispiel 3:** In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, erhält man ausgehend von 2,6-Difluorbenzylazid und Acetylendicarbonsäuredimethylester über den 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-trifluor-4,5-dicarbonsäuredimethylester (Smp. 62–65°C), das 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid vom Smp. 203–205°C (aus Methanol).

**Beispiel 4:** In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben, erhält man ausgehend von 2,6-Difluorbenzylazid über 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure vom Smp. 160–162°C (aus Acetonitril; Zers.) das 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid vom Smp. 237–240°C (aus Äthanol).

**Beispiel 5:** In analoger Weise wie in Beispiel 1–4 beschrieben, kann man ferner herstellen:

1-(2,3-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid,  
1-(2,4-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid und  
1-(2,5-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid

**Beispiel 6:** In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben, erhält man aus 1-(6-Chlor-2-fluor-benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure das 1-(6-Chlor-2-fluor-benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid vom Smp. 274–276°C (aus Eisessig). Das Ausgangsmaterial kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden: Eine Mischung von 98 g (0,678 Mol) 6-Chlor-2-fluor-toluol, 91,5 g (0,678 Mol) Sulfurylchlorid und 0,2 g Dibenzoylperoxyd wird 3 Stunden bei 100–110°C gerührt und anschließend destilliert. Man erhält so daß 6-Chlor-2-fluor-benzylchlorid  $Sdp_{15} = 78–82^{\circ}C$ .



Zu einer Suspension von 47 g (0,722 Mol) Natriumazid in 400 ml Dimethylsulfoxyd tropft man bei 20–40°C 123 g (0,687 Mol) 6-Chlor-2-fluor-benzylchlorid hinzu. Nach 4stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit 1 Liter Eiswasser verdünnt und mit Cyclohexan extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand destilliert. Man erhält so das 6-Chlor-2-fluor-benzylazid;  $K_{p_{15}} = 99-100^{\circ}\text{C}$ .

27,5 g (0,15 M) 6-Chlor-2-fluor-benzylazid und 10,5 g (0,15 M) Propincarbonsäure in 300 ml Toluol erhitzt man 3 Stunden auf 90°C. Nach Abkühlen saugt man die Kristalle ab und kristallisiert aus Acetonitril um. Man erhält so die 1-(6-Chlor-2-fluor-benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure vom Smp. 182°C (Zers.).

**Beispiel 7:** In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, erhält man ausgehend von 6-Chlor-2-fluor-benzylazid und Acetylendicarbonsäuredimethylester über den 1-(6-Chlor-2-fluor-benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäuredimethylester (Smp. 88–90°C) das 1-(6-Chlor-2-fluor-benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid vom Smp. 214–216°C (aus Eisessig).

**Beispiel 8:** In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, erhält man aus 2,5-Difluorbenzylazid ( $K_{p_{15}} = 82-84^{\circ}\text{C}$ ) über 1-(2,5-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäuredimethylester das 1-(2,5-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid vom Smp. 191–192°C (aus Dioxan/Toluol).

**Beispiel 9:** In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, erhält man aus 2,4-Difluorbenzylazid ( $K_{p_{15}} = 80-83^{\circ}\text{C}$ ) über den 1-(2,4-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäuredimethylester vom Smp. 75–76°C (aus Cyclohexan) das 1-(2,4-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid vom Smp. 183–185°C (aus Dioxan/Toluol).

**Beispiel 10:** Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung mit Dimethylamin das 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäuredi(N,N-dimethyl)amid vom Smp. 130–133°C (aus Tertiärbutoxymethan).

**Beispiel 11:** Analog Beispiel 1 erhält man aus 2,3-Difluorbenzylazid und Acetylendicarbonsäuredimethylester über 1-(2,3-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäuredimethylester das 1-(2,3-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid vom Smp. 183–185°C (aus Essigester/Benzol).

**Beispiel 12:** Analog Beispiel 2 erhält man aus 1-(2,6-Difluorbenzyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure das 1-(2,6-Difluorbenzyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid vom Smp. 208–210°C (aus Methanol)

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

Man löst 2,53 g (0,11 Mol) Natrium in 60 ml Alkohol, gibt dann eine Mischung von 16,9 g (0,1 Mol) 2,6-Difluorbenzylazid und 14,3 g (0,11 Mol) Acetessigester in 60 ml Alkohol hinzu und erhitzt 18 Stunden zum Rückfluß. Nach Zugabe von 120 ml n-Natronlauge läßt man weitere 2 Stunden am Rückfluß sieden, verdünnt mit 200 ml Wasser und säuert unter Kühlung mit Salzsäure auf pH 1 an. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, zuerst mit Wasser, dann mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält so die 1-(2,6-Difluorbenzyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure vom Smp. 166–167°C.

**Beispiel 13:** Analog Beispiel 1 erhält man aus 1-[1-(2,6-Difluorphenyl)äthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäureäthylester das 1-[1-(2,6-Difluorphenyl)äthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid vom Smp. 205–207°C (aus Methanol).

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

Durch Reduktion von 10,2 (66 mM) 2,6-Difluoracetophenon mit 2,5 g (65 mM) Lithiumaluminiumhydrid in Äther erhält man 1-(2,6-Difluorphenyl)äthanol als farbloses Öl.

Man löst 10 g (63 mM) 1-(2,6-Difluorphenyl)äthanol in 150 ml Stickstoffwasserstoffsäurelösung (1,2 n in Toluol), gibt 22,8 g (200 mM) Trifluoressigsäure hinzu und läßt 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Nach Verdünnen mit 300 ml Hexan wäscht man zuerst mit Wasser, dann mit Natriumbicarbonatlösung säurefrei, trocknet über Natriumsulfat und entfernt die Lösungsmittel bei 40–50°C unter vermindertem Druck. Den Rückstand löst man in 100 ml Hexan, filtriert durch 50 g Kieselgel und dampft erneut ein. Man erhält so das 1-(2,6-Difluorphenyl)äthylazid als farbloses Öl.

6,5 g (35 mM) 1-(2,6-Difluorphenyl)äthylazid und 2,45 g (35 mM) Propincarbonsäure in 50 ml Toluol erhitzt man 24 Stunden auf 60–70°C. Nach dem Abkühlen extrahiert man mit 100 ml n-Natronlauge und erhält nach Ansäuern mit Salzsäure die 1-[1-(2,6-Difluorphenyl)äthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure vom Smp. 135–138°C (Zers.).

7,1 g (26,6 mM) 1-[1-(2,6-Difluorphenyl)äthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure werden mit 150 ml Äthanol und 1 ml Schwefelsäure 10 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung erhält man den 1-[1-(2,6-Difluorphenyl)äthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäureäthylester vom Smp. 118–121°C.

**Beispiel 14:** Analog Beispiel 1 erhält man aus 1-{2-[2-(2,6-Difluorphenyl)propyl]}-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäureäthylester das 1-{2-[2-(2,6-Difluorphenyl)propyl]}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid vom Smp. 203–205°C (aus Methanol).

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

Zu 28 g (150 mM) 2,6-Difluorbenzoesäureäthylester in 200 ml Äther tropft man langsam 120 ml einer 3molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran hinzu. Nach 1 Stunde Rückfluß und Aufarbeitung mit 10%iger Ammoniumchloridlösung erhält man das 2-(2,6-Difluorphenyl)-propan-2-ol von  $K_{p_{12}} = 74-76^{\circ}\text{C}$ .

20,6 g (120 mM) 2-(2,6-Difluorphenyl)-propan-2-ol werden in 300 ml Stickstoffwasserstoffsäurelösung (n in Benzol) gelöst und mit 22,8 g (200 mM) Trifluoressigsäure versetzt. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur verdünnt man mit 500 ml Hexan, wäscht mit Wasser und dann mit Natriumbicarbonatlösung säurefrei, trocknet mit Natriumsulfat, verdampft die Lösungsmittel und destilliert den Rückstand. Man erhält so das 2-(2,6-Difluorphenyl)-2-azido-propan vom  $K_{p_{15}} = 85-87^{\circ}\text{C}$ .

10 g (51 mM) 2-(2,6-Difluorphenyl)-2-azido-propan werden mit 3,6 g (51 mM) Propincarbonsäure in 100 ml Toluol umgesetzt und wie in Beispiel 12 beschrieben aufgearbeitet. Man erhält so die 1-{2-[2-(2,6-Difluorphenyl)propyl]}-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure vom Smp. 173°C (Zers.).

Nach Veresterung dieser Säure mit 50 ml Äthanol und 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure erhält man den 1-{2-[2-(2,6-Difluorphenyl)propyl]}-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäureäthylester als hellgelbes dickflüssiges Öl, das ohne weitere Reinigung für die Umsetzung mit Ammoniak verwendet werden kann.

**Beispiel 15:** Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 2-(2,6-Difluorphenyl)-2-azido-propan und Acetylendicarbonsäuredimethylester über den 1-{2-[2-(2,6-Difluorphenyl)propyl]}-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäuredimethylester (Smp. 100–102°C) das 1-{2-[2-(2,6-Difluorphenyl)propyl]}-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid vom Smp. 177–178°C (aus Essigester/Hexan)

**Beispiel 16:** 16,9g (0,1 Mol) 2,6-Difluorbenzylazid und 8,3g (0,1 Mol) But-2-in-carboxamid werden in 20ml Dioxan 16 Stunden auf 100°C erwärmt. Nach dem Abdampfen des Dioxans wird das gewünschte Isomere durch Säulenchromatographie abgetrennt. Man erhält so das 1-(2,6-Difluorbenzyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid vom Smp. 208–210°C (aus Methanol).

**Beispiel 17:** 2,81g (10 mM) 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid, 20ml Acetanhydrid und 2 Tropfen Schwefelsäure werden 3 Stunden auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen verrührt man mit 100ml Wasser 1 Stunde bei 20–25°C, saugt das ausgefallene Produkt ab und wäscht mit Wasser. Nach Umkristallisation aus 75ml Methanol erhält man so das 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-di(n-acetyl)carboxamid vom Smp. 136–138°C.

**Beispiel 18:** In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben erhält man auch das 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-(N-acetyl)-carboxamid vom Smp. 205–207°C (aus Dioxan-Toluol).

**Beispiel 19:** 1,4g (12,5mMol) Acetylendicarbonsäurediamid werden bei 60°C in 10ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man gibt 1,69g (10mMol) 2,6-Difluorbenzylazid hinzu und läßt 16 Stunden bei 80°C rühren. Dann verdünnt man mit 25ml Wasser, saugt ab, verrührt mit 50ml Wasser, läßt 30 Minuten bei 50–60°C rühren, saugt erneut ab, trocknet und kristallisiert aus Dioxan/Äthanol um. Man erhält das 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid vom Smp. 203–205°C.

**Beispiel 20:** Tabletten, enthaltend je 50mg 1-(o-Fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid, können wie folgt hergestellt werden:

**Zusammensetzung (10000 Tabletten)**

Wirkstoff	500,0g
Lactose	500,0g
Kartoffelstärke	352,0g
Gelatine	8,0g
Talk	60,0g
Magnesiumstearat	10,0g
Siliciumdioxid (hochdisper.)	20,0g
Äthanol	q. s.

Der Wirkstoff wird mit der Lactose und 292g Kartoffelstärke vermischt, die Mischung mit einer alkoholischen Lösung der Gelatine befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man den Rest der Kartoffelstärke, den Talk, das Magnesiumstearat und das hochdisperse Siliciumdioxid zu und preßt das Gemisch zu Tabletten von je 145,0mg Gewicht und 50,0mg Wirkstoffgehalt, die gewünschtenfalls mit Teilerben zu feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können.

**Beispiel 21:** Lacktabletten, enthaltend je 100mg 1-(o-Fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid, können wie folgt hergestellt werden:

**Zusammensetzung (für 1000 Tabletten)**

Wirkstoff	100,00g
Lactose	100,00g
Maisstärke	70,00g
Talk	8,50g
Calciumstearat	1,50g
Hydroxypropyl-methylcellulose	2,36g
Schellack	0,64g
Wasser	q. s.
Methylenchlorid	q. s.

Der Wirkstoff, die Lactose und 40g der Maisstärke werden gemischt und mit einem Kleister, hergestellt aus 15g Maisstärke und Wasser (unter Erwärmen), befeuchtet und granuliert. Das Granulat wird getrocknet, der Rest der Maisstärke, der Talk und das Calciumstearat werden zugegeben und mit dem Granulat vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten (Gewicht: 280mg) verpreßt und diese mit einer Lösung der Hydroxypropylmethylcellulose und des Schellacks in Methylenchlorid lackiert; das Endgewicht der Lacktablette beträgt 283mg.

**Beispiel 22:** In analoger Weise wie in den Beispielen 20 und 21 beschrieben, können auch Tabletten bzw. Lacktabletten enthaltend eine andere Verbindung gemäß der Beispiele 1–19 hergestellt werden.