



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 487/04  
C 07 D 233/54  
A 61 K 31/53

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-lichtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

636 615

⑳ Gesuchsnummer: 1145/78

⑦③ Inhaber:  
American Cyanamid Company, Wayne/NJ (US)

②② Anmeldungsdatum: 02.02.1978

③① Priorität(en): 03.02.1977 US 765317  
03.02.1977 US 765318  
18.10.1977 US 843173  
18.10.1977 US 843174  
07.11.1977 US 848836

⑦② Erfinder:  
Rolf Paul, River Vale/NJ (US)  
Judith Menschik, Tappan/NY (US)  
Bryant Leonidas Walworth, Pennington/NJ (US)

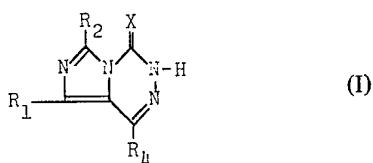
②④ Patent erteilt: 15.06.1983

④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 15.06.1983

⑦④ Vertreter:  
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,  
Patentanwälte, Basel

⑤④ Pharmazeutisch wirksame gegebenenfalls substituierte Imidazo-(1,5-d)-as-triazin-4-(3H)-one und -thione.

⑤⑦ Neue Verbindungen der Formel:

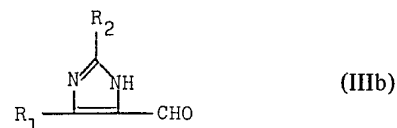
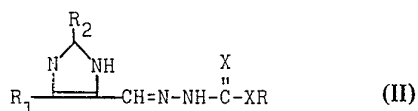


worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und X die in Anspruch 6 angegebenen Bedeutungen haben, durch Erhitzen in einem nichtpolaren Lösungsmittel und gegebenenfalls Chlorieren oder Bromieren hergestellt.

Die Verbindungen der Formel II, worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> die in Anspruch 8 angegebenen Bedeutungen haben und X Sauerstoff oder Schwefel darstellt, werden durch Kondensieren eines 4-Imidazolcarboxaldehyds der Formel:

worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können zur Vor- oder Nachauflaufbekämpfung von einkeimblättrigen und zweikeimblättrigen Pflanzenarten und zum Hemmen des Enzyms Phosphodiesterase bei Menschen und Säugetieren verwendet werden.

Einige der Verbindungen der Formel I werden aus neuen Verbindungen der Formel:



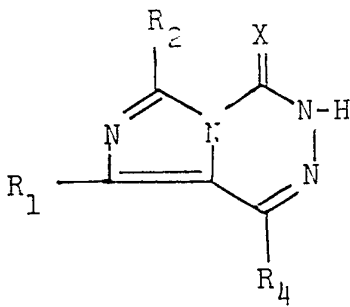
mit einer Verbindung der Formel:



erhalten.

## PATENTANSPRÜCHE

## 1. Pharmazeutisch wirksame Verbindungen der Formel:



(I)

worin bedeuten:

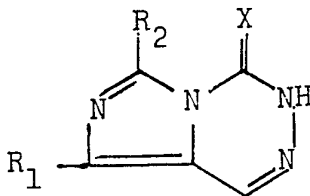
X Sauerstoff oder Schwefel,

R<sub>1</sub> Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Chlor, Brom, Iod oder einen Halogenalkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,R<sub>2</sub> Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Methoxymethyl-, Benzyl-, Naphthyl-, Phenyl- oder monosubstituierten Phenylrest, wobei dieser Substituent Halogen, ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Halogenalkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Amino-, Dialkylamino- oder Nitrogruppe ist, undR<sub>4</sub> Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass X Sauerstoff, R<sub>1</sub> eine Methylgruppe, Brom oder Chlor, R<sub>2</sub> eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder m-Tolylgruppe und R<sub>4</sub> Wasserstoff bedeuten.

3. Als Verbindungen nach Anspruch 1 8-Methyl-6-phenylimidazo-[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on, 8-Brom-6-phenylimidazo-[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on, 8-Chlor-6-phenylimidazo-[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on, 6-Cyclohexyl-8-methylimidazo-[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on, 8-Methyl-6-m-tolylimidazo-[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on, 6-Phenylimidazo-[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on, 8-Jod-6-phenylimidazo-[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on, 8-Methyl-6-n-propylimidazo-[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on und 8-Methyl-6-n-propylimidazo-[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion.

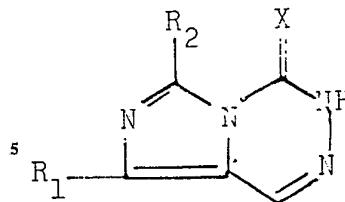
4. Therapeutische Zubereitung in Form einer Dosierungseinheit zum Hemmen des Enzyms Phosphodiesterase bei Menschen und Säugetieren, dadurch gekennzeichnet, dass sie 5 bis 500 mg einer Verbindung der Formel:



(Ia)

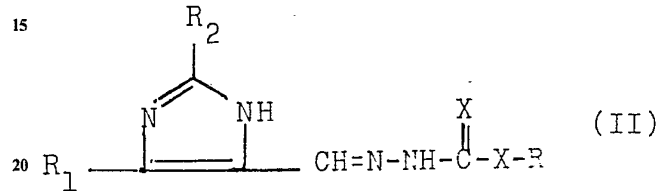
worin X Sauerstoff oder Schwefel, R<sub>1</sub> Wasserstoff, Chlor, Brom oder eine Alkylgruppe mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen und R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenyl-, Benzyl-, Methoxymethyl- oder o-Propoxyphenylgruppe bedeuten, und einen pharmazeutischen Träger enthält.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel:



(Ia)

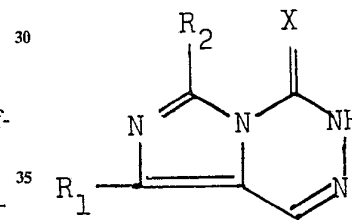
worin X Sauerstoff oder Schwefel, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen und R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenyl-, Benzyl-, Methoxymethyl- oder o-Propoxyphenylgruppe bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



(II)

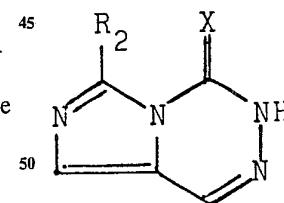
oder deren Tautomere, worin R eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet, in einem nichtpolaren hochsiedenden organischen Lösungsmittel bis zum Ringschluss auf eine Temperatur von 175 bis 275°C erhitzt.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel:



(Ia)

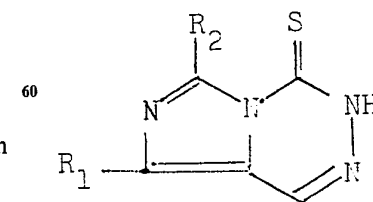
worin X Sauerstoff oder Schwefel, R<sub>1</sub> Chlor oder Brom und R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenyl-, Benzyl-, Methoxymethyl- oder o-Propoxyphenylgruppe bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



(Ib)

in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 60 bis 90°C mit Chlor oder Brom behandelt.

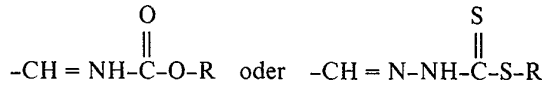
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel:



(Ic)

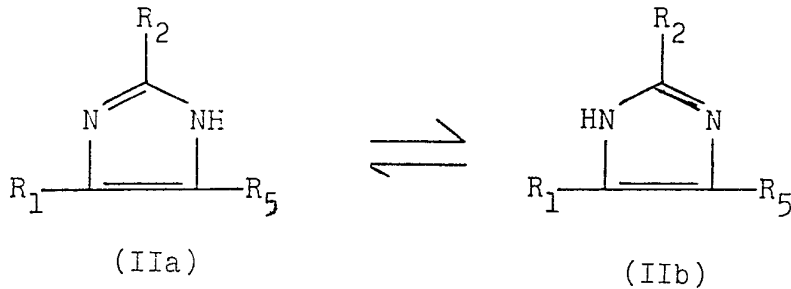
worin R<sub>1</sub> Wasserstoff, Chlor, Brom oder eine Alkylgruppe mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen und R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine





worin R eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt. Die neuen Ausgangsstoffe können in zwei tautomeren Formen vor-

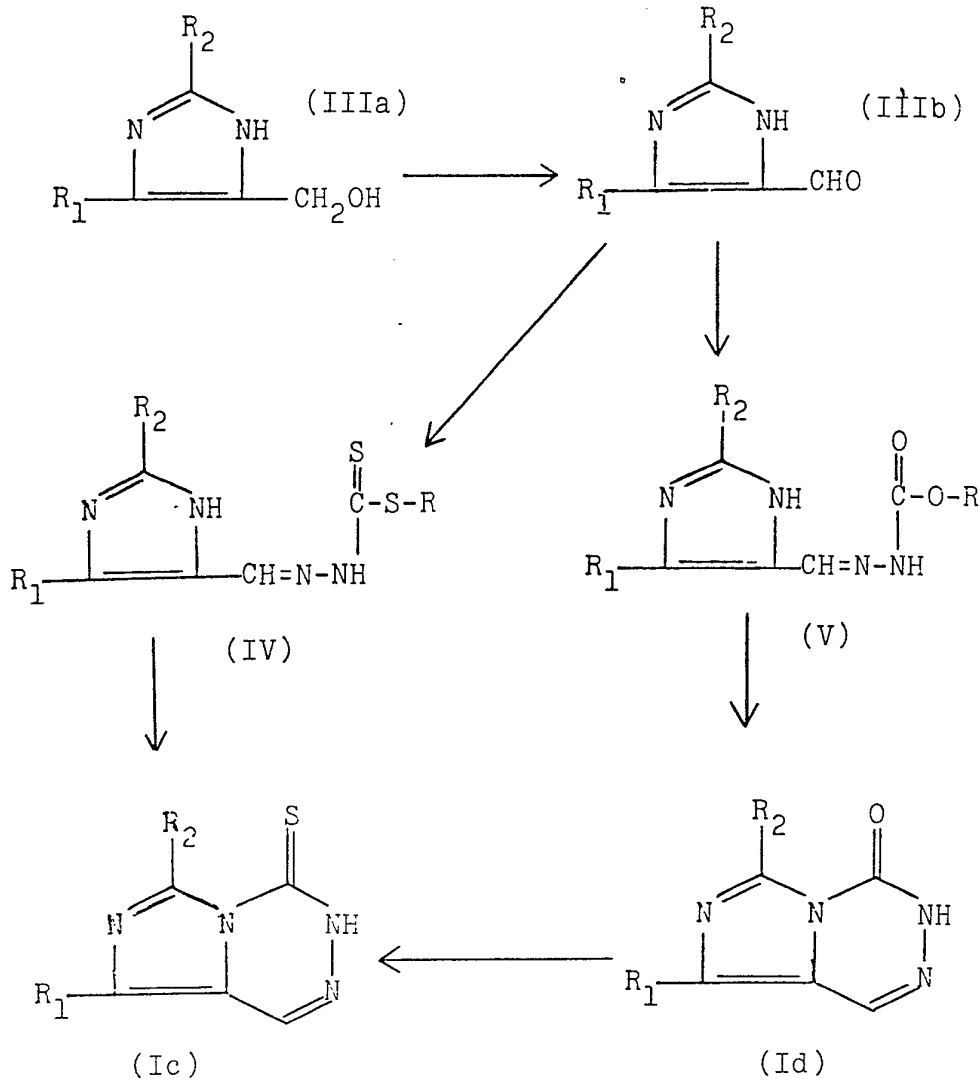
liegen, die folgendermassen dargestellt werden können und für die erfindungsgemässen Zwecke äquivalent sind:



Die erfindungsgemässen neuen Verbindungen und die Ausgangsstoffe werden im allgemeinen als weisse bis gelbe kristalline Materialien mit charakteristischen Schmelzpunkten und Absorptionsspektren erhalten. Sie können durch Umkristallisieren aus üblichen organischen Lösungsmitteln, wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid oder Chloroform, gereinigt werden. Sie sind in nicht-polaren organischen

Lösungsmitteln, wie Diphenylether und Tetrachlorkohlenstoff, gut löslich, aber in Wasser verhältnismässig unlöslich.

Die Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemässen Verbindungen der Formel Ia, einschliesslich der Herstellung der neuen Ausgangsstoffe der Formel IV und V, können dem folgenden Reaktionsschema entnommen werden.



In diesen Formeln bedeutet R eine Methyl- oder Ethylgruppe, und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> haben die in Anspruch 4 angegebenen Bedeutungen. Die entsprechenden Verbindungen der Formel

I, die von der Formel Ia nicht umfasst werden, können in gleicher Weise hergestellt werden. Man kann wie folgt vorgehen: Ein entsprechend substituiertes 4-Imidazolmethanol

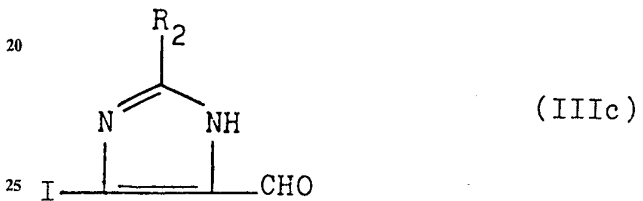
(IIIa) wird mit konzentrierter Salpetersäure zu dem entsprechenden 4-Imidazolcarboxaldehyd (IIIb) oxidiert. Diese Oxidation wird am besten in der Weise durchgeführt, dass jeweils 1 g Ausgangsmaterial (IIIa) in etwa 1 bis 7 ml konzentrierter Salpetersäure gelöst oder suspendiert und das Reaktionsgemisch 2 bis 3 Stunden auf Dampfbadtemperatur erwärmt wird. Stattdessen kann man aber auch das Reaktionsgemisch zunächst 8 bis 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehenlassen, worauf es eine kurze Zeit (15 bis 30 Minuten) auf dem Dampfbad erwärmt wird. Die gebildete Reaktionslösung wird vorzugsweise zuerst mit Wasser verdünnt und dann mit einer üblichen Base, wie Natronlauge, Soda oder konzentriertem wässrigem Ammoniak, neutralisiert. Das ausgefallene Produkt (IIIb) wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und durch Umkristallisieren aus einem üblichen organischen Lösungsmittel, wie Ethylacetat oder Ethanol, gereinigt. Das 4-Imidazolmethanol (IIIa) kann aber auch mit aktiviertem Mangandioxid in Chloroform oder Tetrahydrofuran bei einer Temperatur zwischen Zimmertemperatur und Rückflusssieden während 4 bis 6 Stunden zu dem 4-Imidazolcarboxaldehyd (IIIb) oxidiert werden.

Der 4-Imidazolcarboxaldehyd (IIIb) wird durch Behandlung mit Dithiocarbazinsäuremethyl- oder -ethylester bzw. mit Carbazinsäuremethyl- oder -ethylester ohne weiteres in den 3-(4-Imidazolylmethyl)-dithiocarbazinester (IV) oder 3-(4-Imidazolylmethyl)-carbazinsäureester (V) übergeführt. Diese Kondensation wird zweckmäßigerweise in einem niederen Alkanol als Lösungsmittel, das einige Tropfen Eisessig enthält, bei einer Temperatur von 25 bis 75°C durchgeführt, wobei sich das Produkt (IV) oder (V) nahezu augenblicklich bildet und abfiltriert werden kann. Die Cyclisierung des 3-(4-Imidazolylmethyl)-dithiocarbazinester (IV) und des 3-(4-Imidazolylmethyl)-carbazinsäureester (V) erfolgt durch Erwärmen in einem nichtpolaren hochsiedenden organischen Lösungsmittel, wie Diphenylether, auf 175 bis 275°C, wodurch die entsprechenden Imidazo[1,5-d]-as-triazin-4-(3H)-thione (Ic) und Imidazo[1,5-d]-as-triazin-4-(3H)-one (Id) erhalten werden. Der Ringschluss erfolgt normalerweise innerhalb von 15 bis 30 Minuten bei der genannten Temperatur.

Die Verbindungen (Ia), in deren Formel R<sub>1</sub> Chlor oder Brom bedeutet, werden durch Chlorierung bzw. Bromierung der entsprechenden Verbindungen der Formel Ib hergestellt. Diese Halogenierung wird durch Behandlung der Ausgangsmaterialien mit Chlor oder Brom in einem inerten Lösungsmittel, wie Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, bei 60 bis 90°C erzielt. Die Oxoverbindungen (Id) werden durch Behandlung mit Phosphorpentasulfid in einem inerten Lösungsmittel, wie Pyridin, bei 100 bis 150°C in die Thioverbindungen (Ic) übergeführt.

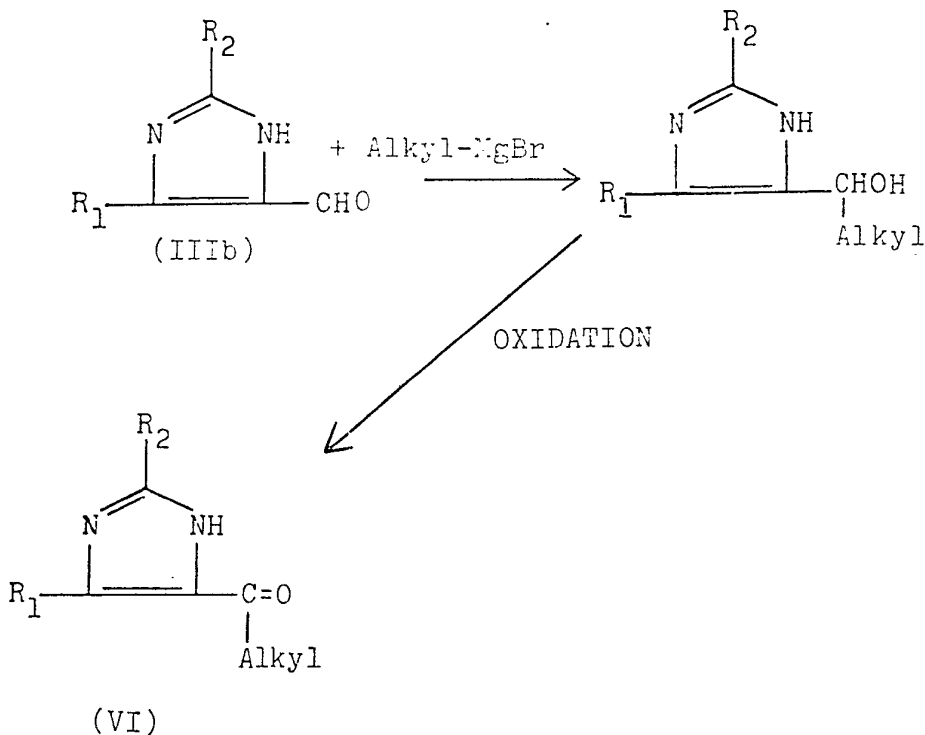
Die Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> Iod bedeutet, können folgendermassen hergestellt werden:

Ein Aldehyd (IIIb), in dessen Formel R<sub>1</sub> Wasserstoff bedeutet, wird in Methanol/HCl in das Dimethylacetal übergeführt. Letzteres wird iodiert und dann zu dem entsprechenden Iodaldehyd (IIIc) hydrolysiert:



Der so erhaltene Iodaldehyd (IIIc) wird dann auf dem oben beschriebenen Weg in die gewünschte Verbindung (I), worin R<sub>1</sub> Iod bedeutet, übergeführt.

Die Einführung eines Substituenten R<sub>4</sub> in den Imidazo-as-triazinon-ring kann durch Behandlung des Aldehyds (IIIb) mit einem Alkylmagnesiumbromid mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und anschließende Jones-Oxidation bewirkt werden. Die letztgenannte Methode ist von Jones et al. in J.C.S. 1946, S. 39 und in J.C.S. 1953, S. 457, 2548 und 3019 beschrieben. Während der Oxidation des sekundären Alkohols wird ein Keton (VII) gebildet. Diese Reaktionen werden im folgenden veranschaulicht.



Die übrigen Stufen der Synthese von Verbindungen der Formel I, worin X Sauerstoff und R<sub>4</sub> von Wasserstoff verschieden ist, können nach dem oben beschriebenen Verfahren über eine Cyclisierung des Carbazinsäureesterderivats des Ketons der Formel VI in Diphenylether oder vorzugsweise in o-Dichlorbenzol durchgeführt werden.

Die neuen Verbindungen gemäss der Erfindung wirken als Breitspektrum-Herbizide und inhibieren das Enzym cyclisches AMP-Phosphodiesterase, von dem der Metabolismus von cyclischem AMP abhängt. Sie eignen sich für die Behandlung von Psoriasis, einer Erkrankung, bei welcher, wie berichtet, der Gehalt der Epidermis an cyclischem AMP vermindert wird. Ferner eignen sie sich zur Behandlung von Asthma, da ein erhöhter Gehalt an cyclischem AMP in den meisten Zellen, wie berichtet, die Freisetzung von Histamin und anderer Regler inhibieren und da erhöhte Gehalte an cyclischem AMP in der glatten Bronchienmuskulatur Bronchodilatation verursachen sollen (Ann. Reports in Medicinal Chem., Bd. 10, S. 197, 1975).

Die Inhibierung von Phosphodiesterase wird mit Hilfe der im folgenden beschriebenen Mäusehaut- und Affenlungen-Phosphodiesterase(PDE)-Inhibierungstests ermittelt.

#### (A) Mäusehautinhibierung

##### Bereitung der Mäusehaut-PDE

3 bis 4 Monate alte haarlose Mäuse (Jackson Laboratories) werden durch Halsumdrehen getötet, und ihre Häute werden abgezogen. Epidermisstreifen mit einer Dicke von 0,2 mm werden gewogen und in einem Verhältnis von 100 mg/ml in eiskaltem tris-HCl-Puffer (0,04M, pH 8, enthaltend 0,005M MgCl<sub>2</sub>) homogenisiert. Die Homogenate werden 30 Minuten bei 17 000 g zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wird aufgeteilt und bei -20°C gelagert. Verdünnungen der PDE werden unmittelbar vor der Verwendung mit tris-HCl-Puffer vorgenommen.

##### Anionenaustauscherharz

AGI-X2<sup>(R)</sup>, 200-400 mesh, Teilchengrösse etwa 37 bis 74 Mikron (ein zu 8% vernetztes Polystyrolanionenaustauscherharz der Bio-Rad Lab.) wird mit 0,5N HCl, 0,5N NaOH, 0,5N HCl und mehrere Male mit doppelt destilliertem Wasser bis zu einem pH-Wert von 5 gewaschen. Das Harz wird sich absetzen gelassen, und zwei Volumina Wasser werden zu einem Volumen abgesetztem Harz gegeben.

##### Reinigung von <sup>3</sup>H-cyclischem AMP

<sup>3</sup>H-cyclisches AMP (21 c/m mol, Schwarz-Mann Inc.) wird durch Zugabe von 0,1 bis 0,2 ml Stammlösung (in 50prozentigem Ethanol) zu 5 ml Anionenaustauscherharz und 0,4 ml tris-HCl-Puffer gereinigt. Die Mischung wird in einem Wirbelgerät behandelt und 5 Minuten bei 1200 g zentrifugiert, und die überstehende Flüssigkeit wird verworfen. Das Harz wird weitere acht Mal in der gleichen Weise mit zwei Volumina tris-HCl-Puffer gewaschen. Das an das Harz gebundene <sup>3</sup>H-cyclische AMP wird durch zwei aufeinanderfolgende Wäschen mit 4 ml 0,025 N HCl (pH-Wert des Harzes = 2,0) eluiert. Nach dem Zentrifugieren werden die vereinigten, <sup>3</sup>H-cyclisches AMP enthaltenden sauren Waschflüssigkeiten aufgeteilt und lyophilisiert. Das Material wird bei -20°C trocken gelagert und unmittelbar vor Wiederverwendung mit tris-HCl-Puffer in einem Volumen versetzt, womit etwa 200 000 CPM/0,1 ml erhalten werden.

##### PDE-Bestimmung

Die PDE-Aktivität wird nach der Methode von W.J. Thompson und N.N. Appleman, Biochemistry Bd. 10, S. 311 (1971) bestimmt. Die Bestimmungen werden in 12x75 mm-Prüfgefässen aus Polypropylen durchgeführt. Das Reaktions-

gemisch besteht aus <sup>3</sup>H-cyclischem AMP (200 000 CPM), nicht durch ein radioaktives Isotop markiertes cyclisches AMP, PDE (10 µg Protein) und Testverbindung, die durch Auflösung der Verbindung in Methanol in einer Konzentration von 10 mg/ml und Verdünnen in tris-HCl-Puffer hergestellt wird. Die Endkonzentration der Testverbindungen in der Inkubationsmischung beträgt 10 µg/ml. Das Gesamtvolumen der Inkubationsmischung wird mit tris-HCl-Puffer mit einem Gehalt von 3,75 mMol 2-Mercaptoethanol auf 0,4 ml gebracht. Das Enzym wird 10 Minuten bei Zimmertemperatur in Gegenwart der Testverbindungen oder von Puffer inkubiert, ehe die Mischung aus <sup>3</sup>H-cyclischem AMP und nicht markiertem cyclischem AMP zugesetzt wird. Die Reaktionen werden 15 Minuten bei 30°C geführt und dann durch Eintauchen in Aceton/Trockeneis bis zum Gefrieren und anschliessendes 3minütiges Erhitzen zum Sieden beendet. Die Gefässe werden auf Zimmertemperatur abgekühlt. Das bei der Umsetzung gebildete <sup>3</sup>H-5'-AMP wird durch Zugabe von 0,1 ml einer Lösung von 5'-Nukleotidase (16 µg/ml in doppelt destilliertem Wasser, Crotalus Venom, Sigma Chemicals) zu den Gefässen, die 20 Minuten bei Zimmertemperatur stehengelassen werden, in <sup>3</sup>H-Adenosin übergeführt. Diese Reaktion wird durch Zugabe von 1 ml eiskalter gerührter Harzaufschlammung beendet, die markierten Nukleotide (einschliesslich <sup>3</sup>H-cyclisches AMP), aber nicht <sup>3</sup>H-Adenosin bindet. Die Gefässe werden in einer Wirbelvorrichtung behandelt und 15 Minuten in ein Eisbad eingetaucht. Dann wird 5 Minuten bei 1200 g zentrifugiert. Von jeder Probe werden 0,5 ml entnommen, in Flüssigscintillationsgefässe mit 10 ml Ready-Solv VI (Beckman Ind.) eingebracht und auf Radioaktivität gezählt. Bestimmungsblindproben mit Puffer anstelle von PDE ergeben weniger als 1% des insgesamt zugesetzten <sup>3</sup>H-cyclischen AMP, wenn <sup>3</sup>H-cyclisches AMP wie angegeben gereinigt wird.

#### (B) Affenlungeninhibierung

##### Bereitung von Affenlungen-cyclisches AMP-Phosphodiesterase

Lungenparenchym von afrikanischen grünen Affen wird in einem Waring-Mischer homogenisiert und 20 Minuten bei 40 000 g zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wird auf eine 70prozentige Sättigung an Ammoniumsulfat gebracht und zentrifugiert, und der Rückstand wird erneut gelöst und dialysiert, worauf unterteilt wird und die Anteile bei -20°C gelagert werden.

##### Bestimmung der Affenlungenphosphodiesterase

Die Phosphodiesterase wird nach der Methode von Thompson und Appleman, loc. cit., bestimmt. Ein Bestimmungsgefäss enthält 0,4 ml einer Lösung aus folgenden Bestandteilen: 45 mM tris-HCl-Puffer, pH 7,4, 6,25 M MgCl<sub>2</sub>, 0,1 mM Dithioerythrit, 10<sup>-6</sup> M cyclisches AMP, 0,1 µCi [<sup>3</sup>H]-cyclisches AMP und Testverbindung in der gewünschten Konzentration (gewöhnlich 1 mM oder 0,1 mM). In Wasser schwer lösliche Verbindungen werden in einer Konzentration in Methanol gelöst, die dem 40fachen der gewünschten Konzentration entspricht, und 20fach mit Wasser verdünnt. Wenn die Verbindung zu diesem Zeitpunkt noch nicht gelöst ist, wird sie durch Beschallung suspendiert, ehe sie im Verhältnis 1:2 verdünnt und in das Bestimmungsgefäss gegeben wird. In diesem Fall wird die Aktivität des Enzyms in Gegenwart der Verbindung mit einer Lösungsmittelblindprobe (2,5% Methanol) verglichen, obgleich das Lösungsmittel allein einen vernachlässigbaren Effekt hat. Die Reaktion wird durch Zugabe von Enzym eingeleitet und 20 Minuten bei 25°C fortgeführt. Sie wird durch 2minütiges Inkubieren bei 100°C beendet. Die Gefässe werden auf 25°C abgekühlt, mit jeweils 0,8 µg 5'-Nukleotidase (Crotalus Ada-

mantustoxin) versetzt und 30 Minuten bei 25°C inkubiert. 1 ml Suspension von Bio-Rad Labs. AGIXI (etwa 0,5 ml abgesetztes Harz) wird zugegeben, die Gefässe werden bei 900 g 10 Minuten zentrifugiert, und Anteile der überstehenden Flüssigkeit werden zur Scintillationszählung entnommen. Die Inhibierung durch die Testverbindung wird folgendermassen berechnet:

$$\text{Prozent der Kontrolle} = \frac{\text{Verbindung} - \text{Blindprobe}}{\text{Kontrolle} - \text{Blindprobe}}$$

Verbindung = cpm in Gegenwart von Verbindung  
Kontrolle = cpm in Abwesenheit von Verbindung und Blindprobe = cpm in Abwesenheit von Enzym

Da diese Bestimmung Hydrolyse von cyclischem AMP zu AMP (durch Phosphodiesterase) und Hydrolyse von AMP zu Adenosin (durch 5'-Nukleotidase) umfasst, scheint eine Verbindung, die Nukleotidase weitgehend inhibiert, auch Phosphodiesterase zu inhibieren. Aus diesem Grund werden Kontrollgefässe, die [<sup>3</sup>H]-AMP anstelle von [<sup>3</sup>H]-cyclischem APM enthalten, parallel mitlaufen gelassen. Eine Korrektur der anscheinenden Phosphodiesteraseaktivität wird für die seltenen Verbindungen vorgenommen, die die Hydrolyse von AMP inhibieren.

Kriterium für die Aktivität als Inhibitor von Hauptphosphodiesterase

Eine Verbindung wird als wirksam angesehen, wenn sie stärker als Theophyllin inhibiert, d.h. zu 50% der Kontrolle bei einer Konzentration der Verbindung von 1 mM oder zu 80% der Kontrolle bei einer Konzentration von 0,05 mM der Verbindung.

Die mit beispielhaften Vertretern der erfindungsgemässen Verbindungen erhaltenen Ergebnisse der Inhibierung von Phosphodiesterase sind in der folgenden Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I

Verbindung	Affenlungen-Phosphodiesterase (B)	Mäusehaut-Phosphodiesterase (A)
6-Propyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion	wirksam	wirksam
8-Methyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion		wirksam
6-Phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on		wirksam
8-Methyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	wirksam	wirksam
6-Propyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on		wirksam
6,8-Dimethyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	wirksam	wirksam
8-Brom-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	wirksam	wirksam
8-Chlor-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	wirksam	wirksam
6-Benzyl-8-methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on		wirksam
6-tert.-Butyl-8-methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	wirksam	wirksam
6-Benzyl-8-methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion	wirksam	wirksam
8-Methyl-6-propyl-imidazo[1,5-		

Tabelle I (Fortsetzung)

d]-as-triazin-4(3H)-thion	wirksam	wirksam
8-Methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion		wirksam
6-o-Propoxyphenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on		wirksam
6-Benzyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on		wirksam
6-tert.-Butyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on		wirksam
8-Methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on		wirksam
6,8-Dimethyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion		wirksam

Einige der neuen Verbindungen gemäss der Erfindung zeigen bei nichttoxischen Dosen antihypertensive Wirksamkeit und eignen sich somit als hypotensive Mittel. Die pharmakologische Prüfung dieser Verbindungen hat ergeben, dass sie diese Eigenschaften bei einem erwünschten weiten Abstand zwischen Dosen, die zu einem erniedrigten Blutdruck führen, und solchen, die toxische Symptome ergeben haben. Bei der Bestimmung dieses Effekts auf Hypertension werden etwa 300 g schwere ausgewachsene männliche 16 bis 20 Wochen alte spontan hypertensive Ratten von Taconic Farms, Germantown, New York, verwendet. Diesen Ratten werden die Testverbindungen in der angegebenen Dosierung durch Schlundsonden verabreicht. Die Wirkstoffe werden in 2prozentiger Stärke (2 ml/kg) suspendiert. Eine zweite gleiche Dosis der Testverbindung wird in der 24. Stunde verabreicht. Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) der bei Bewusstsein befindlichen Ratten wird in der 28. Stunde direkt durch Femoralarterienpunktur gemessen. Die Ergebnisse dieses Tests sind in Tabelle II zusammengestellt.

Tabelle II

40 Verbindung	Dosis mg/kg	MAP (mm Hg) 28. Stunde
Imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion	100	123
45 8-Methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion	25	130
6-Propyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion	100	136
8-Methyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion	100	128
50 6-Phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	100	117
8-Methyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	100	133
55 6,8-Dimethyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	50	70
6-tert-Butyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	100	135
6-Methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	100	120
60 8-Methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	100	91
6-tert-Butyl-8-methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	100	133
65 6,8-Dimethyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion	100	93
8-Methyl-6-propyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	50	127

Tabelle II (Fortsetzung)

Verbindung	Dosis mg/kg	MAP (mm Hg) 28. Stunde
6-Methoxymethyl-imidazo[1,5-d]- as-triazin-4(3H)-thion	100	100
Kontrollen	Träger	166

Die neuen Verbindungen gemäss der Erfindung haben sich somit als zur Verbesserung von Asthma und zum Inhibieren des Enzyms Phosphodiesterase bei Säugern als sehr gut geeignet erwiesen, wenn sie in Mengen von etwa 1,0 bis 100,0 mg/kg Körpergewicht und Tag verabreicht werden. Eine bevorzugte Dosierung zur Erzielung optimaler Ergebnisse liegt zwischen etwa 5,0 und 50,0 mg/kg Körpergewicht und Tag, und es werden solche Dosierungseinheiten verwendet, dass insgesamt etwa 0,35 bis 3,5 g Wirkstoff an ein Lebewesen von etwa 70 kg Körpergewicht in 24 Stunden verabreicht werden. Die Dosierung kann auf eine optimale therapeutische Wirkung eingestellt werden. Beispielsweise können täglich mehrere Teildosen verabreicht werden, oder die Dosis kann entsprechend den Erfordernissen der therapeutischen Situation herabgesetzt werden. Ein entscheidender praktischer Vorteil der Erfindung besteht darin, dass die Wirkstoffe auf jede beliebige Art verabreicht werden können, beispielsweise oral, intravenös, intramuskulär oder subkutan sowie durch Inhalation mit Hilfe von Aerosolsprays.

Zubereitungen gemäss der Erfindung, die klar und stabil sind und sich an eine parenterale Verwendung anpassen lassen, werden durch Lösen von 0,10 bis 10,0 Gewichtsprozent Wirkstoff in einem Träger aus einem mehrwertigen aliphatischen Alkohol oder Gemischen solcher Alkohole erhalten. Besonders geeignet sind Glycerin, Propylenglykol und Polyethylenglykole. Die Polyethylenglykole bestehen aus einer Mischung von nicht flüchtigen normalerweise flüssigen Polyethylenglykolen, die sowohl in Wasser als auch in organischen Flüssigkeiten löslich sind und Molekulargewichte von etwa 200 bis 1500 haben. Die in einem solchen Träger gelöste Wirkstoffmenge kann zwischen 0,10 und 10,0 Gewichtsprozent liegen, doch wird der Wirkstoff vorzugsweise in Mengen von etwa 3,0 bis 9,0 Gewichtsprozent eingesetzt. Es können zwar die verschiedensten Mischungen der oben genannten nicht flüchtigen Polyethylenglykole verwendet werden, doch ist es bevorzugt, eine Mischung mit einem Molekulargewicht von etwa 200 bis 400 zu verwenden.

Ausser dem Wirkstoff können die parenteralen Lösungen auch die verschiedensten Konservierungsmittel enthalten, die zur Verhütung einer bakteriellen oder fungalen Verunreinigung verwendet werden. Die für diese Zwecke verwendbaren Konservierungsmittel sind beispielsweise Myristyl-gammacpicoliniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Phenethylalkohol, p-Chlorphenyl-alpha-glycerinether, Methyl- und Propylparabene und Thimerosal. Ferner ist es zweckmässig, Antioxidantien einzusetzen. Zu geeigneten Antioxidantien gehören beispielsweise Natriumbisulfit, Natriummetabisulfit und Natriumformaldehydsulfoxylat. Im allgemeinen werden Antioxidanzkonzentrationen von etwa 0,05 bis 0,2% angewandt.

Für die intramuskuläre Injektion beträgt die bevorzugte Konzentration des Wirkstoffs 0,25 bis 0,50 mg/ml der fertigen Zubereitung. Die neuen Verbindungen gemäss der Erfindung eignen sich auch zur intravenösen Verabreichung, wenn sie mit Wasser oder mit für die intravenöse Therapie gewöhnlich verwendeten Verdünnungsmitteln, wie isotoner Glucose, in entsprechenden Mengen verdünnt werden. Für

die intravenöse Verwendung eignen sich Anfangskonzentrationen bis herab zu etwa 0,05 bis 0,25 mg/ml Wirkstoff.

Die Wirkstoffe gemäss der Erfindung können oral, beispielsweise mit einem inerten Verdünnungsmittel oder mit einem assimilierbaren genussfähigen Träger oder in Hart- oder Weich-Gelatinekapseln oder zu Tabletten verpresst oder zusammen mit Nahrungstoffen, verabreicht werden. Für die orale therapeutische Verabreichung können die Wirkstoffe mit Trägern vermischt und in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirup, Waffeln und dergleichen verwendet werden. Derartige Zubereitungen sollen wenigstens 0,1% Wirkstoff enthalten. Die Prozentsätze können selbstverständlich abgeändert werden und machen zweckmässigerweise etwa 2 bis 60% des Gewichts der Einheit aus. Die Menge an Wirkstoff in solchen therapeutisch anwendbaren Zubereitungen wird so bemessen, dass eine geeignete Dosierung erzielt wird. Bevorzugte Zubereitungen enthalten in einer oralen Dosierungseinheit etwa 250 bis 500 mg Wirkstoff.

Die Tabletten, Dragees, Pillen, Kapseln und dergleichen können ausserdem folgende Stoffe enthalten: Bindemittel, wie Tragant, Akazia, Maisstärke oder Gelatine, Träger, wie Dicalciumphosphat, Zerfallsmittel, wie Maisstärke, Kartoffelstärke oder Alginsäure, Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, und Süssungsmittel, wie Saccharose, Lactose oder Saccharin, und schliesslich aromagebende Stoffe, wie Pfefferminz, Wintergrünöl oder Kirscharoma. Wenn die Dosierungseinheit eine Kapsel ist, kann sie ausser den oben genannten Materialien einen flüssigen Träger, zum Beispiel ein Fettöl, enthalten. Verschiedene andere Stoffe können als Überzüge oder zur sonstigen Modifikation der physikalischen Form der Dosierungseinheit zugegen sein. Beispielsweise können Tabletten, Pillen oder Kapseln mit Schellack, Zucker oder beidem überzogen sein. Ein Sirup oder Elixier kann den Wirkstoff, Saccharose als Süssungsmittel, Methyl- und Propylparabene als Konservierungsmittel, einen Farbstoff und ein aromagebendes Mittel, wie Kirsch- oder Orangenaroma, enthalten. Selbstverständlich sollen alle Stoffe, die zur Herstellung der Dosierungseinheitsformen verwendet werden, pharmazeutisch rein und in den angewandten Mengen praktisch nicht toxisch sein.

Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle herbizide Mittel zur Bekämpfung von Monocotyledonen und Dicotyledonen. Sie sind hochwirksam für die Vorauflaufbekämpfung dieser unerwünschten Pflanzen, wenn sie in einem Verhältnis von etwa 0,07 bis 11,2 kg/ha auf den Boden aufgebracht werden, der Samen, Sämlinge oder sich entwickelnde Organe dieser breitblättrigen Unkräuter oder Graspflanzen enthält.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich auch zur Nachauflaufbekämpfung dieser unerwünschten Pflanzenarten, wenn sie in einem Verhältnis von etwa 0,28 bis 11,2 kg/ha auf das Blattwerk dieser Pflanzen aufgebracht werden.

Da die Imidazo-as-triazinone und Imidazo-as-triazinthione in Wasser nur begrenzt löslich sind, werden sie im allgemeinen zu benetzbaren Pulvern, emulgierbaren Konzentraten oder thixotropen Konzentraten verarbeitet, die gewöhnlich in Wasser oder einem anderen wohlfeilen flüssigen Verdünnungsmittel zur Anwendung als flüssige Sprühmittel dispergiert werden. Die Verbindungen können auch zu Granulaten verabreicht werden, die im allgemeinen etwa 10 bis 15 Gewichtsprozent Wirkstoff enthalten.

Ein benetzbares Pulver kann beispielsweise durch gemeinsames Vermahlen von etwa 25 bis 80 Gewichtsprozent einer Verbindung der Formel I, etwa 2 bis 5 Gewichtsprozent eines oberflächenaktiven Mittels, wie Natrium-N-methyl-N-oleyltaurat, Alkylphenoxypolyoxyethylenethanol oder Natriumalkylnaphthalinsulfonat, 5 bis 10 Gewichtsprozent eines Dis-

pergiermittels, wie hochgereinigtes Natriumlignosulfonat und 25 bis 63 Gewichtsprozent eines feinverteilten Trägers, wie Kaolin, Attapulgit, Diatomeenerde oder dergleichen hergestellt werden.

Ein Beispiel für eine wie oben beschrieben hergestellte Zubereitung ist folgende:

50 Gewichtsprozent 8-Methyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on, 3 Gewichtsprozent Natirum-N-methyl-N-oleyltaurat, 10 Gewichtsprozent Natriumlignosulfonat und 37 Gewichtsprozent Kaolin.

Thixotrope Konzentrate können durch gemeinsames Vermahlen von etwa 40 bis 60 Gewichtsprozent des Natriumsalzes von kondensierter Naphthalinsulfonsäure, 2 bis 3 Gewichtsprozent eines gelierenden Tons, 2 Gewichtsprozent Propylenglykol und 54 bis 32 Gewichtsprozent Wasser hergestellt werden.

Ein Granulat kann durch Auflösen oder Dispergieren des Wirkstoffs in einem Lösungsmittel und Aufbringen auf einen sorbierenden oder nichtsorbierenden Träger, wie Attapulgit, Maiskolbenschrot, Bimsstein, Talkum oder dergleichen hergestellt werden.

Das breite Spektrum der herbiziden Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I ermöglicht eine wirksame Bekämpfung unerwünschter Vegetation auf und an Autostrassen, Eisenbahnstrecken, Wegerechten unter Energieübertragungsleitungen und entlang Rohrleitungen und unter Brückenzuführungen sowie überall dort, wo eine gute Bekämpfung von unerwünschter Vegetation erforderlich ist.

#### Herstellung 1

##### 5-Methyl-2-phenyl-4-imidazolmethanol

100 g Benzamidin-hydrochlorid werden bei Zimmertemperatur in einer möglichst kleinen Menge Wasser (350 ml) gelöst. 67 g frisch destilliertes 2,3-Butandion werden unter Ausbildung einer gelben Lösung zugegeben. Durch Einstellen des pH-Werts mit 2n NaOH auf 6 bis 7 fällt ein Feststoff aus, der 2 Stunden bei 0°C stehengelassen, abfiltriert, trockengepresst und mit 100 ml Aceton gewaschen wird. Dieses Material wird mit 855 ml konzentrierter HCl und 2437 ml Wasser 4 Stunden unter Rühren auf einem Dampfbad erwärmt, und die so gebildete Lösung wird über Nacht auf Zimmertemperatur und dann auf 0°C abgekühlt. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert und an der Luft getrocknet. Er wird in 350 ml Ethanol gelöst, abfiltriert und gekühlt, wodurch ein Gel gebildet wird, das in 250 ml Wasser von 50 bis 60°C aufgenommen, mit konzentrierter NaOH auf pH 5,5 eingestellt und dann mit festem KHCO<sub>3</sub> auf pH 7 bis 8 gebracht wird. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt, und das Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Es wird aus einem Liter Methanol umkristallisiert und liefert ein Produkt vom F. = 197 bis 199°C.

Dieses Produkt kann auch nach der Methode von Imbach et al., Bull. Soc. Chim. France, 1971, 1052, hergestellt werden.

#### Herstellung 2

##### 2-Phenyl-4-imidazolmethanol

Dieses Produkt wird nach den Methoden von Dziuron und Schunack, Arch. Pharm. Bd. 306, S. 347 (1973) und Bd. 307, S. 46 (1974) hergestellt.

#### Herstellung 3

##### 2-n-Propyl-4-imidazolmethanol

Eine Mischung aus 180 g dimerem 1,3-Dihydroxyaceton, 245 g Butyramidhydrochlorid und 1 Liter flüssigem Ammoniak wird in einer Bombe 5 Stunden auf 60°C erwärmt. Die Mischung wird zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wird mit 600 ml 2-Propanol verrührt. Dann wird abfiltriert,

und das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Nach Zugabe von 600 ml 50prozentiger gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung wird die Mischung dreimal mit 450 ml Tetrahydrofuran extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 330 ml gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird zweimal aus Aceton umkristallisiert und liefert das Produkt vom F. = 95 bis 101°C.

#### Herstellung 4

##### 2,5-Dimethyl-4-imidazolmethanol-hydrochlorid

Dieses Produkt wird nach der Methode von Imbach et al., Bull. Soc. Chim. France, 1971, S. 1052, hergestellt.

#### Herstellung 5

##### 2-Methyl-4-imidazolmethanol

189 g Acetamidinhydrochlorid und 180 g 1,3-Dihydroxyaceton werden wie in Herstellung 3 beschrieben mit 1 Liter flüssigem Ammoniak behandelt, und man erhält das gewünschte Produkt vom F. = 115 bis 117,5°C.

#### Herstellung 6

##### 4,5-Dimethyl-2-n-propyl-2-imidazolin-4,5-diol-hydrochlorid

112,7 g Butyramidinhydrochlorid werden in 200 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 107 g frisch destilliertem Diacetyl wird die Mischung gerührt, und der pH-Wert wird mit 2n NaOH auf 6,5 bis 7,0 eingestellt. Nach Abkühlen der Lösung wird das gewünschte Produkt als Feststoff vom F. = 104 bis 107°C erhalten.

#### Herstellung 7

##### 5-Methyl-2-n-propyl-4-imidazolmethanol

Das nach Herstellung 6 erhaltene Produkt wird in 900 ml Wasser und 350 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure gelöst, 5 Stunden auf einem Dampfbad erwärmt und dann abgekühlt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und mit einer Mischung aus 100 ml Aceton und 100 ml Ethanol versetzt. Die Mischung wird filtriert, und das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Wasser gelöst und mit konzentrierter K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert, bis sich keine Blasen mehr bilden. Die obere Schicht wird abgetrennt und mit 5 ml Methanol versetzt. Beim Stehenlassen bildet sich ein Niederschlag, von dem abfiltriert wird. Das Filtrat wird mit Aceton verdünnt, wodurch sich wiederum ein Niederschlag bildet, der gleichfalls gewonnen wird. Die Feststoffe werden vereinigt und aus warmem Aceton umkristallisiert, wodurch das gewünschte Produkt vom F. = 134 bis 136°C erhalten wird.

#### Herstellung 8

##### 5-Methyl-4-imidazolmethanol

Dieses Produkt wird nach der Methode von Ewins, J. Chem. Soc. Bd. 99, S. 2052 (1911) hergestellt.

#### Herstellung 9

##### 2-(o-Propoxyphenyl)-4-imidazolmethanol

130 g Salicylamid in 500 ml Ethanol werden mit 52,4 g Natriummethoxid und 164,9 g 1-Iodpropan zum Sieden unter Rückfluss erwärmt. Die Mischung wird abgekühlt und in 1500 ml Wasser gegossen, und die gebildete feste Substanz wird aus warmem Ethanol umkristallisiert, wodurch o-Propoxybenzamid erhalten wird.

109 g der so erhaltenen Verbindung in 500 ml Chloroform werden mit 49,4 ml Methylfluorsulfonat 3 Stunden zum Sieden unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung bis zu einem Öl eingeeengt. Durch Zugabe von

Ether bildet sich kristallines o-Propoxybenzimidinsäuremethylesterfluorsulfat, das gewonnen wird.

180 g der letztgenannten Verbindung und 55,0 g 1,3-Dihydroxyaceton in 1 Liter flüssigem Ammoniak werden, wie in Herstellung 3 beschrieben, verarbeitet, wodurch das gewünschte Produkt vom F. = 90 bis 92°C erhalten wird.

#### Herstellung 10

##### 2-Benzyl-4-imidazolmethanol

352 g Benzylcyanid, 750 ml Diethylether und 300 ml trockenes Ethanol werden in einen 2 Liter Dreihalskolben eingebracht, der mit einem Magnetrührer, einem Trockenrohr und einem rasch unterbrechbaren Gaseinlass ausgerüstet ist. In die Mischung wird unter Rühren und Kühlen in einem Eisbad eine Stunde lang Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Danach wird die Mischung über Nacht in einen Kühlraum gestellt. Nach Zugabe von 1 Liter Ether wird die Mischung wiederum gekühlt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Ether gewaschen, wodurch Ethyliminophenylacetathydrochlorid erhalten wird.

272 g der so erhaltenen Verbindung und 126 g 1,3-Dihydroxyaceton in 1 l flüssigem Ammoniak werden, wie in Herstellung 3 beschrieben, verarbeitet, wodurch das gewünschte Produkt vom F. = 134–135°C erhalten wird.

#### Herstellung 11

##### 2-Methoxymethyl-4-imidazolmethanol

307,2 g Ethyl-2-methoxyacetimidathydrochlorid (Rule, J. Chem. Soc. Bd. 113, S. 9, 1918) und 180 g 1,3-Dihydroxyaceton in 1 l flüssigem Ammoniak werden, wie in Herstellung 3 beschrieben, verarbeitet, wodurch das gewünschte Produkt als Öl erhalten wird. Durch Erwärmen des öligen Produkts und Picrinsäure in Wasser wird ein kristallines Picrat vom F. = 175 bis 178°C erhalten.

#### Herstellung 12

##### 2-tert-Butyl-4-imidazolmethanol

Eine Mischung aus 326 g Pivalimidinsäuremethylesterhydrochlorid und 193,5 g 1,3-Dihydroxyaceton in 2 l flüssigem Ammoniak wird wie in Herstellung 3 beschrieben verarbeitet, wodurch das gewünschte Produkt vom F. = 212 bis 221°C erhalten wird.

#### Herstellung 13

##### 2-tert-Butyl-5-methyl-4-imidazolmethanol

In eine Mischung aus 200 g Trimethylacetonitril, 250 ml Methanol und 500 ml Diethylether in einem 2 l-Dreihalskolben, der mit einem Magnetrührer, einem Trockenrohr und einem Gaseinleitungsrohr versehen ist, wird gasförmiger Chlorwasserstoff 2 Stunden unter Rühren eingeleitet. Die Mischung wird in ein Becherglas gegeben, mit Ether versetzt und nach dem Bedecken des Becherglases über Nacht in einem kalten Raum stengelassen. Nach Zugabe von 500 ml Ether wird der Feststoff abfiltriert und mit Ether gewaschen, wodurch Pivalimidinsäuremethylesterhydrochlorid in Form weisser Kristalle erhalten wird.

75 g der so erhaltenen Substanz werden nach der Methode von Brown und Evans, J. Chem. Soc. 1962, S. 4039, in das 2,2-Dimethylpropionamidin-hydrochlorid übergeführt.

61 g des letztgenannten Produkts werden in 50 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt. Dann werden 38,3 g frisch destilliertes Diacetyl zugegeben, und die Umsetzung wird wie in den Herstellungen 6 und 7 beschrieben fortgeführt, wodurch das gewünschte Produkt in Form weisser Kristalle vom F. = 195,5 bis 196,5°C erhalten wird.

#### Herstellung 14

##### 2-Benzyl-5-methyl-4-imidazolmethanol

Zu einer Lösung von 109,6 g alpha-Phenylacetamidinhydrochlorid (Luckenbach, Chem. Ber. Bd.17, S. 1423, 1884) in 50 ml Wasser werden 55,4 g frisch destilliertes Diacetyl gegeben. Die Mischung wird gerührt, der Niederschlag wird abfiltriert, anteilsweise mit 200 ml Aceton verrieben und an der Luft getrocknet, wodurch 2-Benzyl-4,5-dimethyl-4,5-dihydroxyimidazolidin erhalten wird.

Eine Mischung aus 106 g dieses Produkts, 170 ml konzentrierter Salzsäure und 170 ml Wasser wird, wie in Herstellung 7 beschrieben, verarbeitet, wodurch das gewünschte Produkt vom F. = 134 bis 138°C erhalten wird.

#### Herstellung 15

##### 2-Phenyl-4-imidazolcarboxaldehyd

17,4 g 2-Phenyl-4-imidalmethanol und 13,4 ml konzentrierte HNO<sub>3</sub> werden 2½ Stunden auf einem Dampfbad erwärmt. Zum Inangsetzen der Reaktion werden drei Tropfen rauchende HNO<sub>3</sub> zugegeben. Der pH-Wert wird mit konzentriertem wässrigem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> auf 8 eingestellt, und die Mischung wird über Nacht bei 0°C gehalten. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus einer Mischung von 70 ml Ethylacetat mit 20 ml Petrolether umkristallisiert, wodurch ein gelber Feststoff erhalten wird. Versetzen der Mutterlauge mit Petrolether liefert eine weitere klebrige Substanz, die mit Isopropanol verrieben wird und einen zweiten Feststoff liefert. Diese zwei Feststoffe werden mit warmem Isopropanol aufgenommen und kristallisieren als gelber Feststoff aus, der aus Ethanol/Wasser (1:1) umkristallisiert wird, wodurch gelbe Kristalle vom F. = 169 bis 171,5°C erhalten werden.

#### Herstellung 16

##### 2-n-Propyl-4-imidazolcarboxaldehyd

Eine Lösung von 108,6 g 2-n-Propyl-4-imidazolmethanol in 107 ml konzentrierter HNO<sub>3</sub> wird wie in Herstellung 15 beschrieben verarbeitet. Man erhält das gewünschte Produkt vom F. = 103,5 bis 105,5°C.

#### Herstellung 17

##### 2-n-Butyl-4-imidazolcarboxaldehyd

Nach der in Herstellung 15 beschriebenen Arbeitsweise wird 2-n-Butyl-4-imidazolmethanol in 2-n-Butyl-4-imidazolcarboxaldehyd übergeführt.

#### Herstellung 18

##### 5-Methyl-2-phenyl-4-imidazolcarboxaldehyd

102,1 g 5-Methyl-2-phenyl-4-imidazolmethanol werden in 765 ml konzentrierter HNO<sub>3</sub> gelöst. Die Lösung wird in einem Eisbad gekühlt und 16 Stunden stengelassen. Dann wird sie 30 Minuten auf einem Dampfbad erwärmt, mit 2,3 l Wasser verdünnt und dann mit 50prozentiger NaOH unter Kühlen in einem Eisbad verdünnt. Der Feststoff wird abfiltriert, getrocknet und aus 20 ml Ethanol und dann aus 1 l Ethanol/Wasser (1:2) umkristallisiert, wodurch das gewünschte Produkt vom F. = 102 bis 115°C erhalten wird.

Dieses Produkt kann auch nach der Methode von Diels und Schleich, Chem. Ber. Bd. 49, S. 1711, 1916, hergestellt werden.

#### Herstellung 19

##### 5-Ethyl-2-phenyl-4-imidazolcarboxaldehyd

Die in Herstellung 18 beschriebene Arbeitsweise wird unter Verwendung einer äquimolaren Menge von 5-Ethyl-2-phenyl-4-imidazolmethanol anstelle des in jener Herstellung verwendeten 5-Methyl-2-phenyl-4-imidazolmethanols wiederholt. Auf diese Weise wird die in der Überschrift genannte Verbindung in gleichguter Ausbeute erhalten.

## Herstellung 20

## 2,5-Dimethyl-4-imidazolcarboxaldehyd

42,2 g 2,5-Dimethyl-4-imidazolmethanol und 44,8 ml konzentrierte Salpetersäure werden miteinander vermischt. Wenn die Anfangsreaktion nachlässt, wird die Lösung 1 Stunde auf einem Dampfbad erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit konzentrierter wässriger Natriumcarbonatlösung neutralisiert und dann im Vakuum eingeeengt. Nach mehrmaligem Auslaugen des Rückstands mit 150 ml warmem Ethanol werden die vereinigten organischen Lösungen im Vakuum eingeeengt. Durch Chromatographieren des hinterbleibenden Öls an Kieselgel wird ein Feststoff erhalten, der aus Isopropanol/Ethylacetat umkristallisiert wird, wodurch man das gewünschte Produkt vom F. = 164,5 bis 166°C erhält.

## Herstellung 21

## 5-Methyl-4-imidazolcarboxaldehyd

Dieses Produkt wird nach der Methode von Hubball und Pyman, J. Chem. Soc. 1928, S. 21, hergestellt.

## Herstellung 22

## 2-o-Propoxyphenyl-4-imidazolcarboxaldehyd

44 g 2-(o-Propoxyphenyl)-4-imidazolmethanol werden zusammen mit 500 ml Chloroform und 100 g Mangandioxid in einem 2 l-Rundkolben 5½ Stunden unner Rühren zum Sieden unter Rückfluss erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird noch warm filtriert. Das Mangandioxid wird mit 500 ml warmem Chloroform verrieben und filtriert. Die beiden Filtrate werden vereinigt und eingedampft. Der feste Rückstand wird aus 200 ml warmem Ethylacetat unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert und ergibt das gewünschte Produkt vom F. = 104 bis 105°C.

## Herstellung 23

## 2-Methyl-4-imidazolcarboxaldehyd

143,0 ml konzentrierte HNO<sub>3</sub> werden in zwei Anteilen zu 119,2 g 2-Methyl-4-imidazolmethanol gegeben, wobei nach Zusatz des ersten Anteils gekühlt wird. Die Reaktion wird wie in Herstellung 15 beschrieben durchgeführt und ergibt das gewünschte Produkt vom F. = 170 bis 176°C.

Dieses Produkt kann auch nach der Methode von Streit et al., Bull. Soc. Chim. France, 4159 (1971) sowie von Abushanab et al., J. Org. Chem. Bd. 40, S. 3376 (1975) hergestellt werden.

## Herstellung 24

## 2-Benzyl-4-imidazolcarboxaldehyd

125 g 2-Benzyl-4-imidazolmethanol und 500 g Mangandioxid in 2 l Chloroform werden wie in Herstellung 22 beschrieben verarbeitet, wodurch das gewünschte Produkt vom F. = 130 bis 136°C erhalten wird.

## Herstellung 25

## 2-(Methoxymethyl)-4-imidazolcarboxaldehyd

145,9 g 2-Methoxymethyl-4-imidazolmethanol und 137 ml konzentrierte HNO<sub>3</sub> werden wie in Herstellung 15 beschrieben umgesetzt. Nach Einstellung des pH-Werts mit konzentrierter wässriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung auf 7,0 wird die Lösung im Vakuum eingeeengt. Durch dreimaliges Extrahieren des Rückstands mit warmem Ethanol, Vereinigen und Einengen der Extrakte wird eine gelbe Schmiere erhalten, die an Kieselgel chromatographiert wird. Die Fraktionen 7 bis 15 werden vereinigt und aus 120 ml Isopropanol unter Mitverwendung von Tierkohle umkristallisiert, wodurch das gewünschte Produkt vom F. = 100 bis 103°C erhalten wird.

## Herstellung 26

## 2-Benzyl-5-methyl-4-imidazolcarboxaldehyd

Eine Mischung aus 8,79 g 2-Benzyl-5-methyl-4-imidazolmethanol und 55,7 ml konzentrierter HNO<sub>3</sub> wird über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Lösung wird 45 Minuten auf einem Dampfbad erwärmt, abgekühlt und mit wässrigem Natriumcarbonat alkalisch gemacht. Nach Erwärmen der erhaltenen Mischung auf einem Dampfbad wird abgekühlt und der Feststoff abgetrennt. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Ethanol wird das erwünschte Produkt vom F. = 171 bis 173°C erhalten.

## Herstellung 27

## 2-Benzyl-5-n-propyl-4-imidazolcarboxaldehyd

Die in Herstellung 26 beschriebene Arbeitsweise wird unter Verwendung von 2-Benzyl-5-n-propyl-4-imidazolmethanol anstelle von 2-Benzyl-5-methyl-4-imidazolmethanol wiederholt.

## Herstellung 28

## 5-Methyl-2-n-propyl-4-imidazolcarboxaldehyd

80 g 5-Methyl-2-n-propyl-4-imidazolmethanol werden mit 67,3 ml konzentrierter HNO<sub>3</sub> oxidiert. Ein zweiter Anteil von 101,4 g der oben genannten Verbindung wird mit 77 ml der Säure oxidiert. Die Reaktionsgemische werden vereinigt, neutralisiert und wie in Herstellung 25 beschrieben aufgearbeitet. Dadurch wird das gewünschte Produkt vom F. = 126 bis 129°C erhalten.

## Herstellung 29

## 2-tert-Butyl-4-imidazolcarboxaldehyd

7,7 g 2-tert-Butyl-4-imidazolmethanol werden zu 100 ml Chloroform und 100 ml Tetrahydrofuran gegeben und gelinde erwärmt. Nach Zugabe von 25 g Mangandioxid wird die Mischung wie in Herstellung 22 beschrieben weiter verarbeitet, wodurch das gewünschte Produkt als weisse Kristalle vom F. = 194 bis 195°C erhalten wird.

## Herstellung 30

## 2-tert-Butyl-5-methyl-4-imidazolcarboxaldehyd

19,76 g 2-tert-Butyl-5-methyl-4-imidazolmethanol und 16,5 ml konzentrierte HNO<sub>3</sub> werden wie in Herstellung 25 beschrieben umgesetzt, wodurch das gewünschte Produkt vom F. = 196 bis 198°C erhalten wird.

## Herstellung 31

## 2-Isobutyl-5-isopropyl-4-imidazolcarboxaldehyd

Die in Herstellung 30 beschriebene Arbeitsweise wird unter Verwendung einer äquimolaren Menge 2-Isobutyl-5-isopropyl-4-imidazolmethanol anstelle von 2-tert-Butyl-5-methyl-4-imidazolmethanol wiederholt. Dadurch wird die in der Überschrift genannte Verbindung in gleichguter Ausbeute erhalten.

## Beispiel 1

3-(4-Imidazolylmethyl)-dithiocarbaminsäuremethylester 17,78 g Imidazol-4-carboxaldehyd (Pyman, J. Chem. Soc. 1916, S. 186) werden in 200 ml warmem Ethanol gelöst. Eine warme Lösung von 24,4 g Methylthiocarbazonat (Audrieth et al., J. Org. Chem. Bd. 19, S. 733 (1954) in 50 ml Ethanol wird zugegeben, worauf sich sofort ein Niederschlag bildet. Die Mischung wird etwa 10 Minuten unter Rühren erwärmt. Dann wird sie auf 0°C abgekühlt, und der gebildete Niederschlag aus gelben Kristallen vom F. = 259 bis 261°C wird gewonnen.

*Beispiel 2*

3-(2-Phenyl-4-imidazolylmethyl)-dithiocarbaminsäuremethylester

35 g 2-Phenyl-4-imidazolcarboxaldehyd werden in 250 ml warmem Ethanol aufgenommen und mit einer Lösung von 22,8 g Methylthiocarbaminat in 40 ml warmem Ethanol versetzt, worauf wie in Beispiel 1 beschrieben weitergearbeitet wird. Dadurch wird das gewünschte Produkt vom F. = 166 bis 170°C erhalten.

*Beispiel 3*

3-[(5-Methyl-2-phenyl-4-imidazolyl)-methyl]-dithiocarbaminsäuremethylester

60 g 5-Methyl-2-phenyl-4-imidazolcarboxaldehyd und 36,8 g Methyl-dithiocarbaminat werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 180 bis 185°C.

*Beispiel 4*

3-[(5-Ethyl-2-phenyl-4-imidazolyl)-methyl]-dithiocarbaminsäuremethylester

Nach der in Beispiel 3 beschriebenen Arbeitsweise wird 5-Ethyl-2-phenyl-4-imidazolcarboxaldehyd in 3-[(5-Ethyl-2-phenyl-4-imidazolyl)-methyl]-dithiocarbaminsäuremethylester übergeführt.

*Beispiel 5*

3-(2-n-Propyl-4-imidazolylmethyl)-dithiocarbaminsäuremethylester

60 g 2-n-Propyl-4-imidazolcarboxaldehyd und 53,7 g Methyl-dithiocarbaminat werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, miteinander umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 95 bis 104°C.

*Beispiel 6*

3-(2-Methyl-4-imidazolyl-methyl)-dithiocarbaminsäuremethylester

33 g 2-Methyl-4-imidazolcarboxaldehyd und 40,3 g Methyl-dithiocarbaminat werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, miteinander umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 274 bis 279°C.

*Beispiel 7*

3-(5-Methyl-4-imidazolylmethyl)-dithiocarbaminsäuremethylester

16 g 5-Methyl-4-imidazolcarboxaldehyd und 19,5 g Methyl-dithiocarbaminat werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, miteinander umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 180°C (Zers.), das sich wieder verfestigt, und dann bei 230 bis 260°C schmilzt.

*Beispiel 8*

3[(2,5-Dimethyl-4-imidazolyl)-methyl]-dithiocarbaminsäuremethylester

20 g 2,5-Dimethyl-4-imidazolcarboxaldehyd und 20,8 g Methyl-dithiocarbaminat werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, miteinander umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 279 bis 281°C.

*Beispiel 9*

3-[(2-(Methoxymethyl)-4-imidazolyl)-methyl]-dithiocarbaminsäuremethylester

40 g 2-(Methoxymethyl)-4-imidazolcarboxaldehyd und 38,4 g Methylthiocarbaminat werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, miteinander umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 150 bis 154°C.

*Beispiel 10*

3-[5-Methyl-2-n-propyl-4-imidazolyl)-methyl]-dithiocarbaminsäuremethylester

20 g 5-Methyl-2-n-propyl-4-imidazolcarboxaldehyd und 17,7 g Methylthiocarbaminat werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, miteinander umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 175 bis 179°C.

*Beispiel 11*

Die in Beispiel 10 beschriebene Arbeitsweise wird unter Verwendung von 2-Benzyl-5-n-propyl-4-imidazolcarboxaldehyd wiederholt

*Beispiel 12*

3-[2,5-Dimethyl-4-imidazolyl)-methyl]-carbaminsäureethylester

6,2 g 2,5-Dimethyl-4-imidazolcarboxaldehyd und 6,24 g Ethylcarbazat werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, miteinander umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 207,5 bis 210°C (verfestigt sich wieder und schmilzt dann bei 248 bis 252°C).

*Beispiel 13*

3-(2-n-Propyl-4-imidazolylmethyl)-carbaminsäureethylester

7,8 g 2-n-Propyl-4-imidazolcarboxaldehyd und 6,24 g Ethylcarbazat werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, miteinander umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 180 bis 182°C.

*Beispiel 14*

3-(2-Phenyl-4-imidazolylmethyl)-carbaminsäureethylester

Eine Mischung aus 8,16 g 2-Phenyl-4-imidazolcarboxaldehyd und 5,52 g Ethylcarbazat wird, wie in in Beispiel 1 beschrieben, umgesetzt und ergibt das gewünschte Produkt vom F. = 196 bis 200°C.

*Beispiel 15*

3-[(5-Methyl-2-phenyl-4-imidazolyl)-methyl]-carbaminsäureethylester

Eine Mischung aus 10,25 g 5-Methyl-2-phenyl-4-imidazolcarboxaldehyd und 5,72 g Ethylcarbazat in 30 ml Ethanol, das einen Tropfen Essigsäure enthält, wird 30 Minuten zum Sieden erwärmt. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt und auf einem Dampfbad unter einem Luftstrom eingengt. Nach Zugabe von 50 ml Tetrachlorkohlenstoff wird die Mischung über Nacht auf 0°C abgekühlt. Der gebildete Feststoff, der das gewünschte Produkt darstellt, schmilzt bei 209 bis 211°C.

*Beispiel 16*

3-[(2-o-Propoxyphenyl-4-imidazolyl)-methyl]-carbaminsäureethylester

4,3 g 2-o-Propoxyphenyl-4-imidazolcarboxaldehyd und 1,98 g Ethylcarbazat werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, miteinander umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 129 bis 132°C.

*Beispiel 17*

3[(2-Benzyl-4-imidazolyl)-methyl]-carbaminsäureethylester

37,2 g 2-Benzyl-4-imidazolcarboxaldehyd in 200 ml Ethanol werden mit 20,8 g Ethylcarbazat und einigen Tropfen konzentrierter Essigsäure versetzt. Die Mischung wird, wie in Beispiel 1 beschrieben, weiter behandelt und ergibt das gewünschte Produkt vom F. = 184 bis 185°C.

*Beispiel 18*

3-(2-tert-Butyl-4-imidazolylmethyl)-carbazinsäureethylester

7,6 g 2-tert-Butyl-4-imidazolcarboxaldehyd und 5,2 g Ethylcarbazat in 100 ml Ethanol werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, miteinander umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 194 bis 197°C.

*Beispiel 19*

3-(2-n-Butyl-4-imidazolylmethyl)-carbazinsäureethylester

Die in Beispiel 18 beschriebene Arbeitsweise wird unter Verwendung einer äquimolaren Menge 2-n-Butyl-4-imidazolcarboxaldehyd anstelle von 2-tert-Butyl-4-imidazolcarboxaldehyd wiederholt. Auf diese Weise wird die in der Überschrift genannte Verbindung in gleich guter Ausbeute erhalten.

*Beispiel 20*

3-(2-Methyl-4-imidazolylmethyl)-carbazinsäureethylester

Eine Lösung von 16,68 g Ethylcarbazat in 50 ml warmem Ethanol wird zu einer Lösung von 16,50 g 2-Methyl-4-imidazolcarboxaldehyd in 100 ml warmem Ethanol, das 2 Tropfen Essigsäure enthält, gegeben. Dann wird wie in Beispiel 1 beschrieben weitergearbeitet, wodurch das gewünschte Produkt vom F. = 210,5 bis 211,5°C erhalten wird.

*Beispiel 21*

3-(5-Methyl-4-imidazolylmethyl)-carbazinsäureethylester

7,0 g 5-Methyl-4-imidazolcarboxaldehyd und 7,3 g Ethylcarbazat werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, miteinander umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 195 bis 203°C.

*Beispiel 22*

3-[2-(methoxymethyl)-4-imidazolyl]-methyl-carbazinsäureethylester

19,60 g 2-(Methoxymethyl)-4-imidazolcarboxaldehyd und 16,02 g Ethylcarbazat werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, miteinander umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 186 bis 190°C.

*Beispiel 23*

3-[2-Benzyl-5-methyl-4-imidazolyl]-methyl-carbazinsäureethylester

4,08 g 2-Benzyl-5-methyl-4-imidazolcarboxaldehyd und 2,29 g Ethylcarbazat werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, miteinander umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 190 bis 191,5°C.

*Beispiel 24*

3-[(2-tert-Butyl-5-methyl-4-imidazolyl)-methyl]carbazinsäureethylester

6,17 g 2-tert-Butyl-5-methyl-4-imidazolcarboxaldehyd und 4,20 g Ethylcarbazat werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, miteinander umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 226 bis 228,5°C.

*Beispiel 25*

3-[(2-Isobutyl-5-iso-propyl-4-imidazolyl)-methyl]carbazinsäureethylester

Nach der in Beispiel 24 beschriebenen Arbeitsweise wird 2-Isobutyl-5-iso-propyl-4-imidazolcarboxaldehyd in die in der Überschrift genannte Verbindung in gleich guter Ausbeute übergeführt.

*Beispiel 26*

3-[(5-Methyl-2-n-propyl-4-imidazolyl)-methyl]-carbazinsäureethylester

12 g 5-Methyl-2-n-propyl-4-imidazolcarboxaldehyd und 9,06 g Ethylcarbazat werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, miteinander umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 184 bis 188°C.

*Beispiel 27*

Imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion

Eine Suspension von 164,5 g 3-(4-Imidazolylmethyl)-dithiocarbazinsäuremethylester in 1,2 l Diphenylether wird unter Rühren auf 175°C erwärmt, bis die Methylmercaptanentwicklung nachlässt (20 Minuten). Der beim Abkühlen auf Zimmertemperatur gebildete Niederschlag wird abfiltriert und mit Petrolether und anschließend mit Aceton gewaschen. Dann wird er in 1,2 l siedendem Methanol aufgeschlämmt und in der Wärme abfiltriert, wodurch das gewünschte Produkt vom F. = 271 bis 273°C erhalten wird.

*Beispiel 28*

8-Methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion

Eine Suspension von 14,39 g 3-(5-Methyl-4-imidazolylmethyl)-dithiocarbazinsäuremethylester in 100 ml Diphenylether wird wie in Beispiel 27 beschrieben behandelt und ergibt das Produkt als gelbe Kristalle vom F. = 262 bis 268°C.

*Beispiel 29*

6-Phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion

Eine Suspension von 7,05 g 3-(2-Phenyl-4-imidazolylmethyl)-dithiocarbazinsäuremethylester in 100 ml Diphenylether wird wie in Beispiel 27 beschrieben behandelt und ergibt das gewünschte Produkt vom F. = 210°C.

*Beispiel 30*

6-n-Propyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion

102,2g 3-(2-n-Propyl-4-imidazolylmethyl)-dithiocarbazinsäuremethylester in 500 ml Diphenylether werden, wie in Beispiel 27 beschrieben, miteinander umgesetzt und ergeben das gewünschte Produkt als weissen Feststoff vom F. = 201,5 bis 203,5°C.

*Beispiel 31*

8-Methyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion

73,4 g 3-[(5-Methyl-2-phenyl-4-imidazolyl)-methyl]-dithiocarbazinsäuremethylester in 500 ml Diphenylether werden, wie in Beispiel 27 beschrieben, weiter verarbeitet und ergeben das gewünschte Produkt als purpurfarbene Kristalle vom F. = 237,5 bis 239°C.

*Beispiel 32*

8-Ethyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion

Die in Beispiel 31 beschriebene Arbeitsweise wird unter Verwendung von 3-[(5-Ethyl-2-phenyl-4-imidazolyl)-methyl]-dithiocarbazinsäuremethylester wiederholt.

*Beispiel 33*

6,8-Dimethyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion

30,26 g 3-[(2,5-Dimethyl-4-imidazolyl)-methyl]-dithiocarbazinsäuremethylester in 125 ml Diphenylether werden, wie in Beispiel 27 beschrieben, behandelt, wodurch das gewünschte Produkt als Feststoff vom F. = 287,5 bis 290°C erhalten wird.

*Beispiel 34*

6-Benzyl-8-methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion  
2,04 g 2-Benzyl-5-methyl-4-imidazolcarboxaldehyd

werden in 20 ml Ethanol, das 2 Tropfen Essigsäure enthält, gelöst. Nach Zugabe von 1,34 g Methylthiocarbazonat wird die Mischung 30 Minuten zum Sieden erwärmt und dann über Nacht auf 0°C abgekühlt. Die Mischung wird eingedampft, wodurch der 3-(2-Benzyl-5-methylimidazolyl)-methylendithiocarbazinsäuremethylester als Öl erhalten wird.

3,40 g dieses Esters werden in 30 ml Diphenylether gelöst und 9 Minuten auf 194 bis 207 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wird mit Hexan verdünnt. Der gebildete Feststoff wird aus 150 ml Methanol unter Verwendung von Tierkohle umkristallisiert und ergibt das gewünschte Produkt vom F. = 207 bis 209,5 °C.

#### Beispiel 35

6-Benzyl-8-n-propyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion  
Die in Beispiel 34 beschriebene Arbeitsweise wird unter Verwendung einer äquimolaren Menge 3-[(2-Benzyl-5-n-propylimidazolyl)-methylendithiocarbazinsäuremethylester wiederholt. Auf diese Weise wird in der Überschrift genannte Verbindung in gleich guter Ausbeute erhalten.

#### Beispiel 36

8-Methyl-6-n-propyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion

32,12 g 3-[(5-Methyl-2-n-propyl-4-imidazolyl)-methylendithiocarbazinsäuremethylester in 200 ml Diphenylether werden, wie in Beispiel 27 beschrieben, behandelt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 183 bis 186 °C.

#### Beispiel 37

6-Methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion  
53,9 g 3-(2-Methyl-4-imidazolylmethylendithiocarbazinsäuremethylester in 200 ml Diphenylether werden, wie in Beispiel 27 beschrieben, behandelt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 280,5 bis 284 °C.

#### Beispiel 38

6-Methoxymethyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion  
62,4 g 3-[2-(Methoxymethyl)-4-imidazolyl]-methylendithiocarbazinsäuremethylester in 250 ml Diphenylether werden, wie in Beispiel 27 beschrieben, behandelt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 219,5 bis 223 °C.

#### Beispiel 39

6-o-Propoxyphenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
10,5 g 3-[(2-o-Propoxyphenyl-4-imidazolyl)-methylendithiocarbazinsäureethylester in 100 ml Diphenylether werden auf einem Ölbad unter Rühren auf 255–265 °C erwärmt, bis das Schäumen nachlässt. Die Mischung wird auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit Petrolether versetzt, wodurch ein Niederschlag gebildet wird, der unter Mitverwendung von Tierkohle aus Methanol umkristallisiert wird. Dadurch wird die gewünschte Verbindung als hellgelber Feststoff vom F. = 197 bis 200 °C erhalten.

#### Beispiel 40

6-Benzyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
7,0 g 3-[(2-Benzyl-4-imidazolyl)-methylendithiocarbazinsäureethylester in 50 ml Diphenylether wird wie Beispiel 39 behandelt, wodurch das gewünschte Produkt in Form weißer Kristalle vom F. = 215 bis 217 °C erhalten wird.

#### Beispiel 41

6-Phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
7,76 g 3-(2-Phenyl-4-imidazolylmethylendithiocarbazinsäureethylester in 50 ml Diphenylether werden, wie in Beispiel 39 beschrieben, behandelt, wodurch das gewünschte Produkt vom F. = 245 bis 248 °C erhalten wird.

#### Beispiel 42

8-Methyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
8,33 g 3-[(5-Methyl-2-phenyl-4-imidazolyl)-methylendithiocarbazinsäureethylester in 60 ml Diphenylether werden in einem Ölbad 20 Minuten auf 215 bis 230 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit Petrolether auf 400 ml verdünnt, und der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und aus 350 ml Benzol umkristallisiert. Dadurch wird das gewünschte Produkt vom F. = 182 bis 184,5 °C erhalten.

#### Beispiel 43

6-n-Propyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
8,75 g 3-(2-n-Propyl-4-imidazolylmethylendithiocarbazinsäureethylester in 50 ml Diphenylether werden, wie in Beispiel 39 beschrieben, behandelt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 159 bis 162,5 °C.

#### Beispiel 44

6,8-Dimethyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
7,37 g 3-[(2,5-Dimethyl-4-imidazolyl)-methylendithiocarbazinsäureethylester in 50 ml Diphenylether werden, wie in Beispiel 39 beschrieben, behandelt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 263 bis 263,5 °C.

#### Beispiel 45

6-tert-Butyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
6,15 g 3-(2-tert-Butyl-4-imidazolylmethylendithiocarbazinsäureethylester in 40 ml Diphenylether werden, wie in Beispiel 39 beschrieben, behandelt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 186 bis 188 °C.

#### Beispiel 46

6-n-Butyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
Nach der in Beispiel 45 beschriebenen Arbeitsweise wird 3-(2-n-Butyl-4-imidazolylmethylendithiocarbazinsäureethylester in die in der Überschrift genannte Verbindung übergeführt.

#### Beispiel 47

6-Methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
27,2 g 3-(2-Methyl-4-imidazolylmethylendithiocarbazinsäureethylester in 200 ml Diphenylether werden, wie in Beispiel 39 beschrieben, behandelt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 303 bis 305,5 °C.

#### Beispiel 48

8-Methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
10,26 g 3-(5-Methyl-4-imidazolylmethylendithiocarbazinsäureethylester in 100 ml Diphenylether werden, wie in Beispiel 39 beschrieben, behandelt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 276 bis 282 °C.

#### Beispiel 49

6-Benzyl-8-methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
4,89 g 3-[(2-Benzyl-5-methyl-4-imidazolyl)-methylendithiocarbazinsäureethylester in 50 ml Diphenylether werden, wie in Beispiel 39 beschrieben, behandelt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 244 bis 247 °C.

#### Beispiel 50

6-tert-Butyl-8-methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
5,11 g 3-[(2-tert-Butyl-5-methyl-4-imidazolyl)-methylendithiocarbazinsäureethylester in 50 ml Diphenylether werden, wie in Beispiel 39 beschrieben, behandelt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 198 bis 20 °C.

#### Beispiel 51

6-Isobutyl-8-isopropyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
Die in Beispiel 50 beschriebene Arbeitsweise wird unter

Verwendung von 3-[(2-Isobutyl-5-isopropyl-4-imidazolyl)-methyl]-carbaminsäureethylester wiederholt.

#### Beispiel 52

8-Methyl-6-n-propyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
14,50 g 3-[(5-Methyl-2-n-propyl-4-imidazolyl)-methyl]-carbaminsäureethylester in 100 ml Diphenylether werden, wie in Beispiel 39 beschrieben, behandelt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 129,5 bis 131,5°C.

#### Beispiel 53

6-Methoxymethyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
25,9 g 3-[2-(Methoxymethyl)-4-imidazolyl]-methyl-carbaminsäureethylester in 125 ml Diphenylether werden, wie in Beispiel 39 beschrieben, behandelt und ergeben das gewünschte Produkt vom F. = 200 bis 205°C.

#### Beispiel 54

8-Brom-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
3,0 g 6-Phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on werden mit 100 ml Chloroform verrührt. Die Mischung wird schwach erwärmt, und dann wird eine Lösung von 1 ml Brom in 10 ml Chloroform langsam zugetropft. Nach Istündigem Erwärmen zum Sieden unter Rückfluss und Abkühlen auf Zimmertemperatur wird die Mischung filtriert. Der Feststoff wird mit wässrigem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Chloroform versetzt und in einem Scheidetrichter geschüttelt. Der noch verbleibende Feststoff und die organische Phase werden vereinigt und auf einem Dampfbad eingedampft. Der Rückstand wird mit Methanol und 2-Propanol aufgenommen, und die Mischung wird zweimal mit Tierkohle behandelt. Nach dem Abkühlen erhält man das gewünschte Produkt als einen Feststoff vom F. = 192 bis 194°C.

#### Beispiel 55

8-Brom-6-n-butyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
Die in Beispiel 54 beschriebene Arbeitsweise wird unter Verwendung einer äquimolaren Menge 6-n-Butyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on wiederholt. Auf diese Weise wird die in der Überschrift genannte Verbindung in gleichguter Ausbeute erhalten.

#### Beispiel 56

8-Chlor-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
5,0 g 6-Phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on in 100 ml Chloroform werden auf einem Dampfbad erwärmt, während Chlor durch die Mischung geleitet wird. Nach Zugabe von 25 ml Methanol wird 10 bis 15 Minuten lang erneut Chlor hindurchgeleitet. Die Mischung wird auf Zimmertemperatur abgekühlt und in einem Scheidetrichter mit wässrigem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, wässrigem NaHSO<sub>3</sub> und schliesslich mit Wasser gewaschen. Die Mischung wird auf einem Dampfbad bis auf 75 ml eingedampft, abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird über Nacht eingedampft, wodurch ein Feststoff erhalten

wird, der in 30 ml warmem Chloroform gelöst und abfiltriert wird. Das Filtrat wird mit Aktivkohle behandelt und mit 2-Propanol versetzt, wodurch das gewünschte Produkt als Feststoff vom F. = 201 bis 203°C erhalten wird.

#### Beispiel 57

8-Chlor-6-benzyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
Nach der in Beispiel 56 beschriebenen Arbeitsweise wird 6-Benzyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on zu der in der Überschrift genannten Verbindung chloriert.

#### Beispiel 58

8-Methyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion  
Zu einer Lösung von 4,5 g 8-Methyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on in 100 ml Pyridin werden 5 g Phosphorpentasulfid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden auf 100°C erwärmt, abfiltriert und in verdünnte Salzsäure gegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

#### Beispiel 59

8-Brom-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion  
Die in Beispiel 58 beschriebene Arbeitsweise wird unter Verwendung einer äquimolaren Menge 8-Brom-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on wiederholt.

#### Beispiel 60

8-Chlor-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
Durch Verwendung von 5-Chlor-2-phenyl-4-imidazolcarboxaldehyd und Ethyl-carbazat bei der in Beispiel 15 beschriebenen Arbeitsweise erhält man 3-[(5-Chlor-2-phenyl-4-imidazolyl)-methyl]-carbaminsäureethylester, der, wie in Beispiel 70 beschrieben, durch Erwärmen in Diphenylether in die in der Überschrift genannte Verbindung übergeführt wird.

#### Herstellung 32

5-Methyl-2-m-tolyl-4-imidazolmethanol  
Eine Mischung aus 9,0 g (0,035 M) cis- und trans-4,5-Dimethyl-2-m-tolyl-2-imidazolin-4,5-diol-hydrochlorid und 135 ml 3n Salzsäure wird auf einem Dampfbad unter Rühren 2,5 Stunden erwärmt und dann 0,75 Stunden bei 0 bis 5°C gerührt. Durch Abfiltrieren des Reaktionsgemisches erhält man 7,4 g (0,031 M) eines weissen Feststoffs, der bei der Behandlung mit Base die in der Überschrift genannte Verbindung vom F. = 190 bis 192°C (Zers.) ergibt.

Analyse, C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>H<sub>2</sub>O:

50 Ber.: C 71,26; H 6,98; N 13,85;  
Gef.: C 70,94; H 7,07; N 13,92.

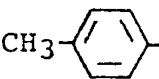
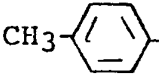
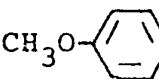
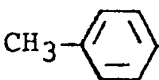
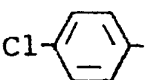
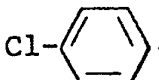
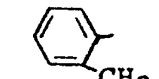
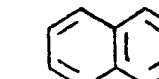
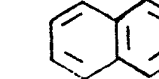



Weitere nach der vorstehend beschriebenen Arbeitsweise hergestellte Imidazolmethanole sind in der folgenden Tabelle III zusammengestellt.

Tabelle III



R:	F. (°C)	Analyse berechnet	gefunden
	215-216 (Zers.)	C 56,65 H 4,75 N 18,02	C 56,64 H 4,73 N 17,74

Tabelle III (Fortsetzung)

R <sub>2</sub>	F. (°C)	Analyse berechnet	gefunden
	>150 (Zers.)	C 71,26 N 6,98 N 13,85	C 70,86 H 6,97 N 13,60
 · HCl	111-114		
	205-207	C 66,04 H 6,47 N 12,83	C 65,75 H 6,88 N 12,90
 · HCl	132-134 (Zers.)		
 - H <sub>2</sub> O	205-207 (Zers.)	C 59,33 H 4,98 N 12,58	C 59,73 H 5,22 N 12,44
 - HCl	>170 (Zers.)	C 59,33 H 5,09 N 10,11	C 59,73 H 5,18 N 9,86
	175-177		
	188-190 (Zers.)		
 HCl	>120 (Zers.)		
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	Sirup Sirup		
	104-106 (Zers.)		
	115-120 (Zers.)		
	182-183 (Zers.)	C 68,00 H 9,34 N 14,42	C 67,73 H 9,55 N 13,87

## Herstellung 33

Herstellung von in 2-Stellung substituierten 5-Methyl-4-imidazolcarboxaldehyden

## Methode A

5-Methyl-2-m-tolyl-4-imidazolcarboxaldehyd  
Eine Mischung aus 13,0 g (0,064 M) 5-Methyl-2-m-tolyl-4-imidazolmethanol, 65 g aktivierten Mangandioxids und 200 ml Methylenchlorid wird 20 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann abfiltriert, und durch Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum werden 9,1 g (0,045 M) einer pfirsichfarbenen festen Substanz erhalten.

## Methode B

5-Methyl-2-(p-nitrophenyl)-4-imidazolcarboxaldehyd  
Eine Mischung aus 2,9 g (0,012 M) 5-Methyl-2-(p-nitrophenyl)-4-imidazolmethanol und 20 ml 70-prozentiger Salpetersäure wird 3 Stunden bei 50°C gerührt und dann mit  
60 Wasser verdünnt und mit einer Base neutralisiert. Der ausgefallene gelbe Feststoff wird abfiltriert, wodurch 2,4 g (0,011 M) der in der Überschrift genannten Verbindung mit einem Zersetzungspunkt von über 270°C erhalten werden.

65 Analyse, C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:

Ber.: C 57,14; H 3,92; N 18,17;  
Gef.: C 56,69; H 3,96; N 18,08.

## Methode C

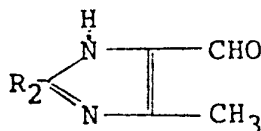
Herstellung von 2-Alkyl(Cycloalkyl)-5-methylimidazol-4-carboxaldehyden

Eine Mischung von 0,1 M 2-Alkyl(Cycloalkyl)-5-methyl-4-imidazolmethanol, 0,5 M aktiviertem Magnesiumdioxid und 500 ml Chloroform wird zwei Stunden unter Rühren zum Sieden unter Rückfluss erwärmt und dann über Nacht (etwa 15 bis 16 Stunden) bei Zimmertemperatur gerührt. Die Mischung wird durch ein Bett aus Filterhilfe filtriert, das Fil-

trat wird zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wird aus dem jeweils geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

Nach einer der vorstehend genannten Methoden wird eine Reihe von in 2-Stellung substituierten 5-Methyl-4-imidazolcarboxaldehyden hergestellt. Die Verbindungen, die Methode ihrer Herstellung, ihre Schmelzpunkte und Analysenergebnisse sind in der folgenden Tabelle IV zusammengestellt.

Tabelle IV



R <sup>2</sup>	Methode*	F. (°C)	Analyse berechnet	gefunden
	A	142-194 (Zers.)	N 13,99	N 14,28
	A	161-163 (Zers.)	C 66,65 H 5,89 N 12,95	C 66,52 H 5,86 N 13,08
	A	237-239 (Zers.)	C 59,88 H 4,11 N 12,70	C 59,30 H 4,17 N 12,61
	A	140-143 (Zers.)	C 71,98 H 6,04 N 13,99	C 71,61 H 6,37 N 13,87
	A	197-199 (Zers.)	C 76,25 H 5,12 N 11,86	C 76,15 H 5,25 N 11,81
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	A	83-84	C 65,03 H 8,49 N 16,85	C 64,85 H 7,96 N 17,04
C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	A	Sirup	C 65,00 H 9,42 N 13,79	C 65,72 H 9,15 N 13,64
	A	104-109		
	A	114-130		
	A	159-162	C 68,72 H 8,39 N 14,57	C 69,06 H 8,44 N 14,43

\* Das bevorzugte Lösungsmittel ist Chloroform, doch werden auch p-Dioxan und tert.-Butanol verwendet.

## Herstellung 34

alpha-Methyl-2-phenyl-4-imidazolmethanol

15,3 ml Methylmagnesiumbromid (2,5 molar in Ether) werden tropfenweise zu einer Lösung von 3,0 g (0,017 M) 2-Phenyl-4-imidazolcarboxaldehyd in 45 ml trockenem Tetrahydrofuran (über einem Molekularsieb getrocknet) gegeben, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches mit

äußerer Kühlung bei 25°C gehalten wird. Die Mischung wird 2 Stunden gerührt und dann durch tropfenweise Zugabe mit einem grossen Volumen Wasser versetzt. Die Mischung wird dreimal mit je 75 ml Ether extrahiert und durch teilweises Eindampfen des etherischen Extrakts wird ein weisser Niederschlag, der kristalline Alkohol vom F. = 197 bis 198°C erhalten.

Analyse, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O:Ber.: C 70,19; H 6,43; N 14,88;  
Gef.: C 70,10; H 6,68; N 14,90.

## Herstellung 35

alpha,5-Dimethyl-2-phenyl-4-imidazolmethanol  
alpha,5-Dimethyl-2-phenyl-4-imidazolmethanol wird aus  
37,0 g (0,199 M) 5-Methyl-2-phenyl-4-imidazolcarboxal-  
dehyd nach der in Herstellung 34 beschriebenen Methode  
erhalten. Das Produkt wird als weisser kristalliner Feststoff  
vom F. = 189 bis 190°C in einer Menge von 38,4 g (95,5%)  
erhalten.

## Herstellung 36

Herstellung von Methyl-2-phenyl-4-imidazolyl-keton  
5 ml Jones-Reagens (eine Lösung von 10,3 g Chromtrioxid  
in einer Mischung aus 8,7 ml Schwefelsäure und 30 ml  
Wasser) werden bei 0 bis 5°C innerhalb einer Stunde zu einer  
Lösung von 3,0 g (0,016 M) Methyl-2-phenyl-4-imidazolme-  
thanol in 25 ml Aceton gegeben. Die Temperatur wird in 30  
Minuten auf 20°C ansteigen gelassen, worauf 150 ml Wasser  
zugegeben werden. Die Mischung wird 1 Stunde gerührt, und  
der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert. Er wird mit 15 ml  
2n Salzsäure 5 Minuten gerührt und dann mit 10prozentigem  
Natriumhydroxid neutralisiert. Die wässrige Mischung wird  
dreimal mit je 75 ml Methylenchlorid extrahiert. Durch Ent-  
fernung des Methylenchlorids wird das Keton als weisser kri-  
stalliner Feststoff vom F. = 158 bis 158,5°C in einer Menge  
von 1,73 g erhalten.

Analyse, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O:Ber.: C 70,95; H 5,41; N 15,04;  
Gef.: C 70,34; H 5,52; N 15,08.

## Herstellung 37

Herstellung von Methyl-5-methyl-2-phenyl-4-imidazolyl-  
keton

Nach der Methode von Herstellung 36 wird Methyl-5-  
methyl-2-phenyl-4-imidazolyl-keton aus 12,0 g (0,059 M)  
alpha,5-Dimethyl-2-phenyl-4-imidazolmethanol hergestellt.  
Das Produkt wird als blassgelber kristalliner Feststoff vom F.  
= 188 bis 190°C in einer Menge von 6,88 g (58,3%) erhalten.

Analyse, C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O:Ber.: C 71,98; H 6,04; N 13,99;  
Gef.: C 71,30; H 6,29; N 13,40.

## Herstellung 38

Herstellung von 2-Phenyl-5-imidazolcarboxaldehyd-  
dimethylacetal

Eine Lösung von 6,10 g (0,035 M) 2-Phenyl-5-imidazolcar-  
boxaldehyd in 200 ml Methanol wird in einem Eisbad  
gekühlt und dann mit Chlorwasserstoff gesättigt. Das Reak-  
tionsgemisch wird über Nacht (etwa 15 bis 16 Stunden)  
gerührt und langsam zu 200 ml kalten 6n Natriumhydroxids  
gegeben. Die Lösung wird mit konzentrierter Salzsäure neu-  
tralisiert, und die ausgefallene Substanz wird abfiltriert. Es  
werden 7,56 g (0,035 M) erhalten. Durch Umkristallisieren  
aus Chloroform werden weisse Nadeln vom F. = 158 bis  
160°C erhalten.

Analyse, C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:Ber.: C 66,03; H 6,48; N 12,83;  
Gef.: C 65,38; H 7,01; N 12,63.

Herstellung 39

Herstellung von 4-Iod-2-phenyl-5-imidazolcarboxal-  
dehyd-dimethylacetal und 4-Iod-2-phenyl-5-imidazolcarbo-  
5 xaldehyd

Eine Lösung von 10,25 g (0,0404 M) Iod in 200 ml Me-  
thanol wird unter Rühren zu einer Lösung von 7,56 g  
(0,035 M) 2-Phenyl-5-imidazolcarboxaldehyd-dimethyl-  
acetal in 200 ml Methanol, 20 ml Wasser und 13 ml 6n Natri-  
10 umhydroxid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden  
gerührt und dann im Vakuum auf ein Volumen von etwa  
75 ml eingengt. Nach Zugabe von 200 ml Wasser wird das  
ausgefallene 4-Iod-2-phenyl-5-imidazolcarboxaldehyd-  
dimethylacetal abfiltriert. Man erhält 2,82 g (0,0082 M) Sub-  
15 stanz vom F. = 144 bis 148,5°C (Zers.).

Das wässrige Filtrat wird mit konzentrierter Salzsäure  
angesäuert, und der ausgefallene 4-Iod-2-phenyl-5-imidazol-  
carboxaldehyd wird abfiltriert. Man erhält 5,51 g (0,018 M)  
Substanz vom F. = 208 bis 210°C (Zers.).

20 Das Dimethylacetal wird aus Methylcyclohexan umkristal-  
lisiert, wodurch weisse Kristalle vom F. = 152 bis 153,5°C  
erhalten werden.

25 Analyse, C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>OI:Ber.: C 41,88; H 3,82; N 8,14  
Gef.: C 41,82; H 4,19; N 8,34.

30

Der Aldehyd wird aus Ethylacetat umkristallisiert,  
wodurch ein weisser Feststoff vom F. = 211,5 bis 212,5°C  
erhalten wird.

35

Analyse, C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>OI:Ber.: C 40,29; H 2,37; N 9,39;  
Gef.: C 40,19; H 2,37; N 9,34.

40

## Beispiel 61

Methode zur Herstellung von 3-[(2-substituiertes-5-  
Methyl-4-imidazolyl)-methylene]carbaminsäuremethylester  
45 A. 3-[(5-Methyl-2-m-tolyl-4-imidazolyl)-methylene]-car-  
bonsäuremethylester

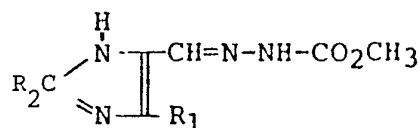
Eine Mischung aus 6,9 g (0,034 M) 5-Methyl-2-m-tolyl-4-  
imidazolcarboxaldehyd, 3,1 g (0,034 M) Methylcarbazat,  
70 ml Methylenchlorid und 1 Tropfen Essigsäure wird 1  
50 Stunde zum Sieden unter Rückfluss erwärmt. Durch Abfil-  
trieren des ausgefallenen weissen Feststoffs werden 7,1 g  
(0,026 Mol) Substanz vom F. = 162 bis 164°C erhalten.

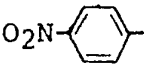
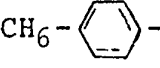
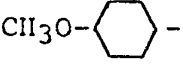
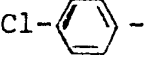
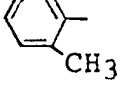
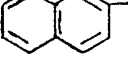


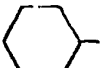
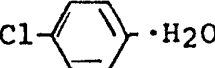
Nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren werden  
mehrere 2-Arylanaloga der oben genannten Verbindung her-  
55 gestellt. Diese Verbindungen, ihre Schmelzpunkte und Ana-  
lysenwerte sind in der Tabelle V zusammengestellt.

B. Herstellung von 3-[(2-Alkyl- oder -Cycloalkyl-5-  
methyl-4-imidazolyl)-methylene]carbaminsäuremethylestern  
60 Eine Mischung aus 0,1 M 2-Alkyl(Cycloalkyl)-5-methyl-  
imidazol-4-carboxaldehyd, 0,1 M Methylcarbazat, 60 ml  
Toluol und 0,5 ml Essigsäure wird 2 Stunden zum Sieden  
unter Rückfluss erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird abge-  
kühlt, und die Feststoffe werden abfiltriert und aus dem ent-  
65 sprechenden Lösungsmittel umkristallisiert.

Die nach der vorstehend beschriebenen Arbeitsweise her-  
gestellten 2-Alkyl- und -Cycloalkylverbindungen sind in  
Tabelle V zusammengestellt.

Tabelle V



R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	F. (°C)	Analyse berechnet	gefunden
	CH <sub>3</sub> -	264-265 (Zers.)	C 51,49 H 4,32 N 23,09	C 50,96 H 4,33 N 23,21
	CH <sub>3</sub> -	226-227 (Zers.)		
	CH <sub>3</sub> -	176-178 (Zers.)	C 58,32 H 5,59 N 19,43	C 58,01 H 5,60 N 19,23
	CH <sub>3</sub> -	234-235 (Zers.)	C 53,34 H 4,48 N 19,14	C 52,95 H 4,42 N 18,99
	CH <sub>3</sub> -	160-162 (Zers.)		
	CH <sub>3</sub> -	>170 (Zers.)		
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	189,5-190,5 (Zers.)	C 55,44 H 7,61 N 23,52	C 55,09 H 7,71 N 23,54
C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	CH <sub>3</sub> -	164-165 (Zers.)	C 58,62 H 8,33 N 21,04	C 58,34 H 7,78 N 20,83
	CH <sub>3</sub> -	184-186 (Zers.)	C 54,04 H 6,35 N 25,21	C 54,25 H 6,49 N 25,33
	CH <sub>3</sub> -	196-197 (Zers.)		
	CH <sub>3</sub> -	193-194 (Zers.)	C 59,07 H 7,63 N 21,20	C 58,62 H 7,61 N 20,80
	Cl	147-148	C 43,5 H 3,63 N 16,9	C 45,04 H 3,05 N 16,09

## Beispiel 62

Herstellung von 3-[1-(5-Iod-2-phenyl-4-imidazolyl)-ethyliden]-carbazinsäuremethylester

Eine Lösung von 5,21 g (0,017 M) 4-Iod-2-phenyl-5-imidazolcarboxaldehyd in einer Mischung aus 50 ml Methanol, 250 ml Toluol, 1 ml Essigsäure und 1,73 g (0,019 M) Methylcarbazat wird 24,5 Stunden zum Sieden unter Rückfluss erwärmt. Die Lösung wird dann eine weitere Stunde erwärmt, wobei 100 ml Lösungsmittel abdestillieren. Das

60 noch vorhandene Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die Feststoffe werden mit 300 ml Methylenchlorid extrahiert, und der Extrakt wird dreimal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Zu diesem Zeitpunkt kristallisiert das Produkt und wird durch Filtrieren gewonnen (2,16 g 0,0056 M). Durch 65 Eindampfen des Filtrats werden weitere 3,44 g (0,0093 Mol) Produkt erhalten. Umkristallisieren aus Methanol/Methylenchlorid liefert weisse Kristalle vom F. = 145 bis 147°C (Zers.).

## Herstellung 40

Herstellung von 3-[5-Methyl-2-phenyl-4-imidazolyl]-ethyliden]-carbazinsäuremethylester

4,5 g (0,023 M) Methyl-5-methyl-2-phenyl-4-imidazolyl-  
keton werden mit 2,4 g (0,023 M) Methylcarbazat in 112 ml  
Toluol 5 Stunden zum Sieden unter Rückfluss erwärmt. Nach  
Entfernung des Toluols wird die feste Substanz dreimal mit je  
50 ml Wasser gewaschen. Dann wird sie aus Methanol umkri-  
stallisiert, wodurch 128 g (20,9%) Produkt vom F. =  
199–201°C erhalten werden.

Analyse, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>:

Ber.: C 61,75; H 5,92; N 20,57;

Gef.: C 60,05; H 6,25; N 19,96.

## Herstellung 41

Herstellung von 3-[1-(2-Phenyl-4-imidazolyl)-ethyliden]-  
carbazinsäuremethylester

Nach der in Herstellung 40 beschriebenen Arbeitsweise  
wird die in der Überschrift genannte Verbindung aus Methyl-  
2-phenyl-4-imidazolyl-keton und Methylcarbazat hergestellt.  
Das Produkt wird in einer Ausbeute von 91% mit einem  
Schmelzpunkt von 226,5 bis 227°C erhalten.

Analyse, C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>:

Ber.: C 60,46; H 5,46; N 21,69;

Gef.: C 60,59; H 5,60; N 21,89.

## Beispiel 63

Herstellung von 6-(Aryl)-8-methyl-imidazo[1,5-d]-as-  
triazin-4(3H)-onen

## Methode A

8-Methyl-6-m-tolyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on

Eine Mischung aus 5,1 g (0,019 M) 3-[(5-Methyl-2-m-tolyl-  
4-imidazolyl)-metylen]-carbazinsäuremethylester und 75 ml  
o-Dichlorbenzol wird langsam in 45 Minuten zum Sieden  
unter Rückfluss erwärmt, 1,5 Stunden beim Rückflusssieden  
gehalten und dann bei Zimmertemperatur über Nacht (etwa  
15 bis 16 Stunden) gerührt. Durch Filtrieren des Reaktionsge-

misches erhält man 3,9 g (0,016 M) der in der Überschrift  
genannten Verbindung. Umkristallisieren aus o-Dichlor-  
benzol liefert teilweise solvatisiertes Produkt vom F. = 188  
bis 198°C.

5 Durch Verwendung von  
3[[5-Methyl-2-(alpha,alpha,alpha-trifluor-m-toyl)-4-imidazo-  
lyl]-metylen]carbazinsäuremethylester bei der vorstehend  
beschriebenen Umsetzung wird 8-Methyl-6-  
10 (alpha,alpha,alpha-trifluor-m-toyl)-imidazo[1,5-d]-as-  
triazin-4(3H)-on erhalten.

## Methode B

8-Methyl-6-(p-nitrophenyl)-imidazo[1,5-d]-as-triazin-  
4(3H)-on-monohydrat

15 2,5 g (0,0082 M) 3-[2-(p-Nitrophenyl)-5-methyl-4-imida-  
zoly]-metylen]-carbazinsäuremethylester werden in 25 ml  
Diphenylether von 240°C eingebracht und 20 Minuten darin  
belassen. Dann wird 1 Stunde in einem Eisbad gerührt. Das  
Reaktionsgemisch wird mit Ether verdünnt und abfiltriert,  
20 wodurch 2,2 g (0,008 M) der in der Überschrift genannten  
Verbindung erhalten werden. Das Produkt wird durch eine  
Soxhletextraktion mit Aceton gereinigt und ergibt einen  
gelben Feststoff vom F. = 295 bis 297°C.

25 Analyse, C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>:

Ber.: C 49,83; H 3,83; N 24,21;

Gef.: C 49,69; H 3,71; N 23,88.

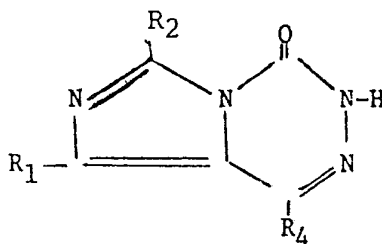
## Methode C

Herstellung von 6-Alkyl(Cycloalkyl)-8-methylimidazo[1,5-  
d]-as-triazin-4(3H)-onen

Diese Verbindungen werden nach der Methode A herge-  
stellt mit der Ausnahme, dass die Mischung aus  
35 6-Alkyl(Cycloalkyl)-5-methyl-imidazol-4-carboxaldehyd-  
methylcarbazon und o-Dichlorbenzol erwärmt wird, bis ein  
Siedepunkt von etwa 180°C erreicht ist. Das Lösungsmittel  
wird verdampft, und der Rückstand wird aus dem entspre-  
chenden Lösungsmittel umkristallisiert.

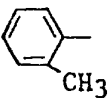

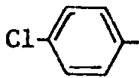





40 Die nach den Methoden A, B und C hergestellten Verbin-  
dungen, ihre Schmelzpunkte und Analysenwerte sind in  
Tabelle VI zusammengestellt.

Tabelle VI



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	Methode	F(°C)	Analyse berechnet	gefunden
CH <sub>3</sub> -		H	A	169-171,5 (Zers.)		
CH <sub>3</sub> -		H	A	216-217 (Zers.)	C 60,93 H 4,72 N 21,86	C 60,52 H 4,80 N 21,70
CH <sub>3</sub> -		H	A	>240 (Zers.)		

Tabelle VI (Fortsetzung)

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	Methode	F (°C)	Analyse berechnet	gefunden
CH <sub>3</sub> -		H	A	185-191		
CH <sub>3</sub> -		H	A	247-251 (Zers.)		
Cl		H	B	245-246 (Zers.)	C 47,00 H 2,15 N 19,93	C 47,72 H 2,41 N 19,57
H		CH <sub>3</sub> -	A	281-281,8		
CH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub> -	A	207-212		
CH <sub>3</sub> -	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	C	118-120	C 58,23 H 6,84 N 27,17	C 58,16 H 6,84 N 27,14
H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	C	118-119	C 61,51 H 7,74 N 23,91	C 61,28 H 7,61 N 23,68
H		H	C	210,5-211,5	C 56,83 H 5,30 N 29,46	C 56,65 H 5,64 N 29,43
H		H	C	179-181		
H		H	C	145-147	C 64,94 H 7,78 N 21,15	C 63,38 H 8,10 N 20,41

**Beispiel 64**

Herstellung von 6-Phenyl-8-iod-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on

1,01 g (0,0027 M) 3-[1-(5-Iod-2-phenyl-4-imidazolyl)-alky-  
liden]-carbazinsäuremethylester werden in einer Mischung  
aus 150 ml o-Dichlorbenzol und 15 ml Methanol gelöst. Die  
Lösung wird zum Siedepunkt erwärmt und 20 Minuten  
hierbei gehalten, wobei Lösungsmittel teilweise abdestilliert.  
Das Reaktionsgemisch wird an Kieselgel chromatographiert  
und mit einer Mischung aus Hexan und Ethylacetat im Ver-  
hältnis 2:1 eluiert, wodurch 0,63 g (0,0019 M) der in der Über-  
schrift genannten Verbindung erhalten werden. Durch  
Umkristallisieren aus Ethylacetat/Hexan wird das Produkt  
als gelbe Nadeln vom F. = 170 bis 189°C erhalten.

**Beispiel 65**

Herstellung von 6-(p-Aminophenyl)-8-methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on

Dieses Produkt wird durch katalytische Reduktion von  
1,3 g (0,0048 M) 8-Methyl-6-(p-nitrophenyl)imidazo[1,5-d]-  
as-triazin-4(3H)-on-monohydrat in 50 ml Dimethylform-  
amid mit Wasserstoff in Gegenwart von 10% Palladium-auf-  
Kohle als Katalysator und bei Atmosphärendruck und  
anschliessende Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum

erhalten (1,0 g, 0,0043 M). Kristallisation aus Dime-  
thylformamid/Wasser liefert einen senfgelben Feststoff vom  
F. = 252 bis 254°C (Zers.).

**Beispiel 66**

Herstellung von 8-Brom-6-(m-aminophenyl)-imidazo[1,5-  
d]-as-triazin-4(3H)-on

Eine Mischung aus 2,0 g (0,00595 M) 8-Brom-6-(m-nitro-  
phenyl)-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4-(3H)-on und 700 mg  
Katalysator (Ru/C, 5%) wird bei Atmosphärendruck mit  
einer Stickstoffschutzschicht bedeckt und mit 45 ml Dimeth-  
ylformamid versetzt. In den diese Mischung enthaltenden  
Kolben wird unter kräftigem Schütteln Wasserstoff einge-  
leitet und in einer Menge von 399 ml (0,01785 M) absorbiert.  
Der Katalysator wird abfiltriert und mit Dimethylformamid  
gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Das  
Produkt wird aus Diethylether umkristallisiert; F. = 205°C  
(Zers.).

**Beispiel 67**

Herstellung von 8-Brom-6-(m-dimethylaminophenyl)-imi-  
dazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on

1,2 g (0,019 M) Natriumcyanoborhydrid wird unter  
Rühren zu einer Lösung von 8-Brom-6-(m-aminophenyl)-

imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on, 5 ml wässrigem Formaldehyd (37prozentig) in 110 ml Acetonitril gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten gerührt, worauf der pH-Wert mit Essigsäure auf 7 eingestellt wird. Dann wird das Reaktionsgemisch 45 Minuten gerührt, wobei der pH-Wert der Mischung durch Zusatz von Essigsäure, falls nötig, bei 7 gehalten wird. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und das hinterbleibende Öl wird zu 150 ml 2n Kaliumhydroxid gegeben. Das kristalline Produkt wird mit Wasser gewaschen und aus Aceton/Wasser umkristallisiert; F. = 206°C (Zers.).

#### Beispiel 68

Herstellung von 6-(m-Nitrophenyl)-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on

Eine Mischung aus 0,4 ml 90prozentiger rauchender Salpetersäure (d = 1,5, 0,0086 M) und 10 ml Schwefelsäure wird langsam bei 5°C zu einer Lösung von 2,12 g (0,01 M) 6-Phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on in 50 ml Schwefelsäure gegeben. Die Mischung wird über Nacht (etwa 15 bis 16 Stunden) bei Zimmertemperatur gerührt und dann auf Eis gegossen. Sie wird schwach alkalisch gemacht, mit Ethylacetat verrührt und filtriert. Der isolierte Feststoff wird aus wässrigem Dimethylformamid umkristallisiert und ergibt 0,83 g eines bräunlich gefärbten flaumigen Feststoffs (32%) vom F. = 294 bis 296°C (heftige Zersetzung).

Analyse, C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>:

Ber.: C 51,36; H 2,74; N 27,23;  
Gef.: C 51,28; H 2,85; N 27,17.

#### Beispiel 69

Herstellung von 8-Brom-6-(m-nitrophenyl)-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on, Verbindung mit Dimethylformamid

Eine Mischung aus 1,87 ml (0,04 Mol) 90prozentiger rauchender Salpetersäure (d = 1,5) und 10 ml Schwefelsäure wird langsam bei 5°C zu einer Lösung von 5,82 g (0,02 Mol) 8-Brom-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on in Schwefelsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde gerührt und auf Eis gegossen, und der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Es werden 6,58 g (98%) eines dunkelbraunen Feststoffs vom F. = 244 bis 246°C (Zers.) erhalten. Umkristallisieren aus wässrigem Dimethylformamid liefert die in der Überschrift genannte Verbindung, einen bräunlich gefärbten Feststoff vom F. = 246 bis 248°C (Zers.).

Analyse, C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO:

Ber.: C 41,09; H 3,20; N 20,54; Br 19,53;  
Gef.: C 40,99; H 3,15; N 20,34; Br 19,50.

#### Beispiel 70

Herstellung von 8-Brom-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on

Eine Lösung von 8,0 g (0,05 M) Brom in 10 ml Essigsäure wird zu einer Mischung aus 6,8 g (0,05 M) Imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on und 500 ml Essigsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde gerührt, in Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die wässrige Schicht wird abgetrennt, schwach alkalisch gemacht und mit Ether extrahiert. Durch Eindampfen der vereinigten Chloroform- und Etherschichten erhält man 5,0 g (46,3%) eines Feststoffs, der umkristallisiert wird und die in der Überschrift genannte Verbindung als cremefarbenen Feststoff vom F. = 244 bis 245°C (Zers.) liefert.

Analyse, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>BrN<sub>4</sub>O:

Ber.: C 27,80; H 1,40; N 25,94; Br 37,00;  
Gef.: C 28,99; H 1,36; N 26,46; Br 35,91.

#### Beispiel 71

6,8-Dibrom-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on  
1,5 ml (0,03 Mol) Brom werden tropfenweise unter gutem Rühren zu einer Mischung aus 1,36 g (0,01 M) Imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on, 2,52 g (0,03 M) Natriumbicarbonat und 25 ml Wasser gegeben. Die Mischung wird 4 Stunden gerührt und dann filtriert. Das isolierte Produkt wird gründlich mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Das Produkt, (2,78 g, 95%) wird aus Toluol/Hexan (1:1) umkristallisiert, wodurch ein cremefarbener Feststoff vom F. = 210 bis 212°C erhalten wird.

Analyse, C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O:

Ber.: C 20,44; H 0,69; N 19,10; Br 54,39;  
Gef.: C 19,16; H 0,88; N 18,80; Br 54,12.

#### Beispiel 72

Herstellung von 8-Brommethyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on

Eine Mischung aus 4,52 g (0,02 M) 8-Methyl-6-phenylimidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on, 3,92 g (0,044 M) N-Bromsuccinimid, 0,24 g (0,002 M) Benzoylperoxid und 200 ml Tetrachlorkohlenstoff wird 8 Stunden zum Sieden unter Rückfluss erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und filtriert. Das isolierte Produkt wird mit Wasser und Methylenchlorid gewaschen. Das Produkt (2,1 g, 34,4%) wird aus Nitromethan umkristallisiert, wodurch blassgelbe Kristalle vom F. = 254 bis 256°C (Zers.) erhalten werden.

Analyse, C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>4</sub>O:

Ber.: C 47,24; H 2,97; N 18,48; Br 26,20;  
Gef.: C 47,50; H 3,21; N 18,48; Br 25,78.

Durch Eindampfen der Filtrate und Waschflüssigkeiten und Umkristallisieren des Rückstands aus Nitromethan wird eine zweite Ausbeute (14,8%) des Produkts erhalten.

#### Beispiel 73

Herstellung von 50 mg-Tabletten

je Tablette		je 10 000 Tabletten
0,050 g	6-Phenyl-8-isopropyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion	500 g
0,080 g	Lactose	800 g
0,010 g	Maisstärke (zum Vermischen)	100 g
0,008 g	Maisstärke (für Paste)	75 g
0,148 g		1475 g
0,002 g	Magnesiumstearat (1%)	15 g
0,150 g		14,90 g

6-Phenyl-8-isopropyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion, Lactose und Maisstärke (zum Vermischen) werden miteinander vermischt. Die Maisstärke für die Paste wird in 600 ml Wasser suspendiert und unter Rühren erwärmt, wodurch sich eine Paste bildet. Diese Paste dient dann zum Granulieren der Pulvermischung. Falls erforderlich, wird weiteres Wasser verwendet. Das feuchte Granulat wird durch ein Handsieb Nr. 8 gesiebt und bei etwa 50°C getrocknet. Das trockene Granulat

wird durch ein Sieb Nr. 16 gesiebt. Die Mischung wird mit 1% Magnesiumstearat gleitfähig gemacht und in einer Tablettiermaschine zu Tabletten verpresst.

#### Beispiel 74

Herstellung einer Suspension zur oralen Verabreichung

Bestandteil	Menge
6-Benzyl-8-ethyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	500 mg
Sorbitlösung (70% N.F.)	40 ml
Natriumbenzoat	150 mg
Saccharin	10 mg
roter Farbstoff	10 mg
Kirscharoma	50 mg
destilliertes Wasser q.s. ad	100 ml

Die Sorbitlösung wird zu 40 ml destilliertem Wasser gegeben, und das 6-Benzyl-8-ethyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on wird darin suspendiert. Saccharin, Natriumbenzoat, Aroma und Farbstoff werden zugegeben und gelöst. Das Volumen wird mit destilliertem Wasser auf 100 ml eingestellt. Jeder Milliliter des Sirups enthält 5 mg 6-Benzyl-8-ethyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on.

#### Beispiel 75

Herstellung einer parenteralen Lösung

In einer Lösung von 700 ml Propylenglykol in 20 ml Wasser für Injektionszwecke werden 20,0 g 6-Isobutyl-8-n-propyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on unter Rühren suspendiert. Der pH-Wert der Suspension wird mit Salzsäure auf 5,5 eingestellt, und das Volumen wird mit Wasser für Injektionszwecke auf 1000 ml gebracht. Die Zubereitung wird sterilisiert und in 5,0 ml-Ampullen eingebracht, deren jede 2,0 ml Wirkstoff (entsprechend 40 mg) enthält, und unter Stickstoff verschlossen.

#### Beispiel 76

Herstellung von Aerosolsprühmitteln

Aus 8-Chlor-6-isopropyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion (0,5–5,0 Mikron) 400 mg  
Dichloridfluormethan 100 ml  
Sorbitantriöleat 6,9 mg  
wird eine Suspension hergestellt.

Wirkstoff und Sorbitantriöleat werden in einen Becher eingebracht, und das Dichloridfluormethan wird bei  $-40^{\circ}\text{C}$  zugegeben. Die Mischung wird beschallt, d.h. mit einer Beschallungsvorrichtung, hergestellt von Branson Sonic Power Co., Danbury, Connecticut, Modell LS-75, 2 Minuten bei einer Stromzufuhr von 9 Ampere behandelt. Um das Volumen bei 100 ml zu halten, wird gegebenenfalls weiteres Dichloridfluormethan zugegeben. Die Mischung ist gleichmässig dispergiert und hat aufgrund der Beschallung eine erhöhte Stabilität. Sechs Behälter aus korrosionsbeständigem Stahl und mit einem Fassungsvermögen von 19 ml werden mit je 15 ml der kalten Mischung gefüllt, worauf Ventile eingesetzt und befestigt werden. Nach der Lagerung bleibt das 8-Chlor-6-isopropyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion beim Erwärmen dispergiert, und nach gelegentlichem Schütteln werden gleichmässige Dosierungen von feinverteiltem Wirkstoff erhalten.

Herbizide Voraufaufwirkung

Die herbizide Voraufaufwirkung der erfindungsgemässen Verbindungen wird durch die folgenden Tests veranschau-

licht, wobei die Samen oder sich entwickelnde Organe mehrerer Mono- und Dicotyledonen jeweils für sich allein mit Blumentopferde vermischt und in einzelnen Bechern auf etwa 2,5 cm Erde aufgebracht werden. Nach dem Pflanzen werden die Becher mit der jeweiligen wässrigen Acetonlösung besprüht, die Testverbindung in einer Menge enthält, die etwa 0,07 bis 11,2 kg/h Testverbindung je Becher äquivalent ist. Die behandelten Becher werden dann auf Gewächshausbänke gestellt und, wie in Gewächshäusern üblich, bewässert und versorgt. Drei bis fünf Wochen nach der Behandlung werden die Tests beendet, und jeder Becher wird untersucht und nach dem unten angegebenen Bewertungssystem bewertet. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle X zusammengestellt.

Bewertungssystem

Unterschied im Wachstum gegenüber der Kontrolle\* in Prozent

0 – keine Wirkung	0
1 – mögliche Wirkung	1 – 10
2 – geringe Wirkung	11 – 25
3 – mässige Wirkung	26 – 40
5 – eindeutige Schädigung	41 – 60
6 – herbizide Wirkung	61 – 75
7 – gute herbizide Wirkung	76 – 90
8 – fast völlige Abtötung	91 – 99
9 – völlige Abtötung	100
30 4 – anomales Wachstum; d.h. eine eindeutige physiologische Missbildung, aber insgesamt eine Wirkung, die geringer ist als 5 auf der Bewertungsskala	

\* beruht auf visueller Bestimmung von Stand, Grösse, Kräftigkeit, Chlorose, Wachstumsmissbildung und Gesamterscheinung der Pflanze

Abkürzungen für Pflanzen

40 SE – Sesbania ( <i>Sesbania exaltata</i> )
LA – Weisser Gänsefuss ( <i>Chenopodium album</i> )
MU – Senf ( <i>Brassica kaber</i> )
PI – Fuchsschwanz ( <i>Amaranthus retroflexus</i> )
RW – Ambrosiapflanze ( <i>Ambrosia artemisiifolia</i> )
45 MG – Purpurwinde ( <i>Ipomoea purpurea</i> )
BA – Hühnerhirse ( <i>Echinochloa crusgalli</i> )
Cr – Fingergras ( <i>Digitaria sanguinalis</i> )
FO – grüner Fuchsschwanz ( <i>Setaria viridis</i> )
WO – wilder Hafer ( <i>Avena fatua</i> )
50 TW – Teekraut ( <i>Sida spinosa</i> )
VL – Samtblatt ( <i>Abutilon theophrasti</i> )
JW – gewöhnlicher Stechapfel ( <i>Datura stramonium</i> L.)

Herbizide Nachaufaufwirkung

55 Die herbizide Nachaufaufwirkung der Verbindungen gemäss der Erfindung wird durch folgende Tests ermittelt, wobei verschiedene Monocotyledonen und Dicotyledonen mit Dispersionen der Testverbindungen in wässrigen Acetonmischungen behandelt werden. Bei den Tests werden Samenpflanzen etwa 2 Wochen in voneinander gesonderten Bechern gezogen. Die Testverbindungen werden in 50/50 Aceton/Wasser dispergiert, das 0,5% eines Polyoxyethylen-sorbitanmonolaurats (Tween<sup>(R)</sup> 20, oberflächenaktives Mittel der Atlas Chemical Industries) enthält, wobei die Testverbindung in einer Menge, die etwa 0,07 bis 11,2 kg/ha Wirkstoff äquivalent ist, wenn die Anwendung auf die Pflanze durch eine Sprühdüse bei einem Druck von 2,81 kg/cm<sup>2</sup> während einer vorbestimmten Zeitdauer erfolgt. Nach dem Sprühen

werden die Pflanzen auf Gewächshausbänke gestellt und dort, wie in Gewächshäusern üblich, versorgt. Zwei Wochen nach der Behandlung werden die Samenpflanzen untersucht

und nach dem in Beispiel 122 angegebenen Bewertungssystem bewertet. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle XI zusammengestellt.

Tabelle X

Bewertung der herbiziden Voraufwirkung von Imidazo-as-triazinonen und -triazinthionen auf mono- und dicotyledone Unkräuter

Verbindung	kg/ha	SE	LA	MU	PI	RW	MG	TW	VL	BA	CR	FO	WO	JW
8-Methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion	11,2	9		9	9	7	2	9	9	7	6	7	0	
	4,48	5		8	8	0	3	9	9	5	7	3		
	1,12	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0		
6-Phenyl-imidazo-[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion	11,2	8		9	9	8	0	9	9	5	7	7	0	
	4,48	3		9	1	7	0	3	0	3	6	1		
	1,12	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0		
6-n-Propyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion	11,2	0		8	9	0	4	3	0	2	6	8	1	
	4,48	5		1	2	0	0	0	0	3	2	3		
	1,12	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0		
8-Methyl-6-phenyl-imidazo[1,2-d]-as-triazin-4(3H)-thion	11,2	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
	4,48	9		9	9	9	8	5	9	9	9	9	6	
	1,12	9		9	8	8	0	0	2	7	6	7	6	
	0,56	7		8	3	0	0	0	0	6	5	3	1	
3,8-Dimethyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	9	9	9	9	9	8	9	9	8	
	2,24		8		9	5	9	9	9	3	7	7	8	8
	1,12		8		9	0	9	8	5	0	2	0	0	3
	0,56		0		7	0	8	7	0	0	0	0	0	3
8-Methyl-6-phenyl-3-n-propyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		8	9	0	0	9	2	8	9	9	8	
	2,24		8		9	0	0	9	0	3	5	3	1	9
	1,12		0		2	0	0	2	0	0	1	0	0	3
	0,56		0		8	0	5	0	0	0	0	0	0	0
8-Methyl-3-propynyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	9	0	9	9	8	7	9	9	7	
	2,24		8		9	3	9	9	3	3	8	5	0	7
	1,12		2		9	0	0	9	0	2	7	2	0	7
	0,56		0		9	0	0	9	0	0	0	0	0	0
3-Alkyl-8-methyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	0		7	8	6	7	9	8	6	9	9	3	
	2,24		9		9	2	0	0	0	2	9	5	2	
	1,12		0		3	0	0	0	0	0	0	0	0	
8-Brommethyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	8	8	9	9	9	8	9	9	7	
	2,24		8		2	1	9	0	0	5	5	3	8	9
	1,12		2		0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
8-Brom-6-(m-nitrophenyl)-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	9	7	9	9	9	7	9	9	6	
	2,24		9		9	2	9	0	0	6	8	5	7	2
	1,12		9		8	0	0	0	0	0	6	0	0	0
6-Phenyl-imidazo(1,5-d)-as-triazin-(3H)-on	11,2	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	7	
	4,48	9		9	9	9	9	9	9	7	9	9	9	
	1,12	8		9	8	9	8	9	9	6	7	6	7	
	0,56	6		9	0	6	1	5	2	2	3	1	3	
	0,28	1		1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	
	0,07	3,5*		4,2*	4*	2,8*	4,5*	1,3*	0*	1,7*	5*	4,5*	2,8*	3,8*
8-Methyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	
	4,48	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
	2,24		9*		9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*
	1,12	9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*
6-n-Propyl-imidazo-[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	7		8	8	7	7	7	8	7	7	8	6	
	4,48	6		9	8	3	6	7	6	5	6	5		
	1,12	3		7	0	0	0	0	0	2	2	0		
	0,56	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	11,2	7		7	8	1	7	5	5	7	6	7	6	
	11,2	8		9	8	6	7	8	6	7	7	8	6	
6-t-Butyl-imidazo-[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	4,48	5		3	3	2	5	2	2	2	0	3		
	1,12	3		1	2	0	2	0	0	1	0	0		

Tabelle X (Fortsetzung)

Verbindung	kg/ha	SE	LA	MU	PI	RW	MG	TW	VL	BA	CR	FO	WO	JW
8-Brom-6-phenyl-imidazo- [1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	5,6	8		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	1,12	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	0,56	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	0,28	9		9	9	9	5	9	9	9	9	9	9	9
	0,14	9		9	9	9	0	8	8	9	9	9	9	6
8-Chlor-6-phenyl-imidazo- [1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	1,12	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	0,56	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	0,28	9		9	9	9	8	9	9	9	9	9	9	9
	0,14	9		9	9	8	0	8	9	9	9	9	9	7
8-Methyl-imidazo-[1,5-d]-as- triazin-4(3H)-on	11,2	7		6	7	6	9	2	2	7	2	6	4	
	4,48	2		3	8	0	0	0	0	2	2	2		
	1,12	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0		
6-t-Butyl-8-methyl-imida- zo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	8		8	9	8	9	9	9	9	9	9	9	
	4,48	9		9	9	9	9	9	5	9	9	9	8	
	1,12	8		7	5	6	2	2	0	6	5	3	7	
	0,56	2		2	2	1	0	0	0	5	3	0	5	
8-Methyl-6-n-propyl-imida- zo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8
	4,48	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	1,12	8		9	9	9	3	0	1	8	9	9	6	
	0,56	1		5	7	9	0	0	0	7	7	7	5	
	0,28	0		0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
8-Methyl-6-n-propyl-imida- zo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	8		9	9	9	5	2	9	7	8	9	6	
	4,46	5		9	9	9	1	8	9	9	9	9		
	1,12	0		0	0	2	0	0	2	6	8	2		
	0,56	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0		
8-Chlor-6-(p-chlor-phenyl)- imidazo[1,5-d]-as-triazin- 4(3H)-on	11,2	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
	1,12		9		9	6	0	6	8	5	8	6	3	8
	0,56		8		9	5	0	2	0	3	5	0	0	7
	0,28		0		8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8-Brom-imidazo[1,5-d]-as-tria- zin-4(3H)-on	11,2	6		9	9	0	6	8	8	4	7	7	5	
	2,24		0		8	0	0	0	2	0	2	0	0	0
6-(p-Methoxyphenyl)-8- methylimidazo-[1,5-d]-as- triazin- 4(3H)-on	11,2	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	2,24		9		8	9	6	8	9	8	9	8	6	9
	1,12		5		3	7	2	0	2	7	8	8	1	8
	0,56		2		0	2	0	0	0	7	6	5	0	0
3,8-Dimethyl-6-phenyl-imida- zo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)- thion	11,2	0*		8*	9*	0*	9*	5*	5*	0*	7*	2*	0*	
	1,12		2		6	0	0	3	6	0	2	2	0	5
	0,56		0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8-Methyl-6-(p-tolyl)-imida- zo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9*		9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*	
	2,24		9		9	9	9	8	9	9	9	9	9	9
	1,12		7		2	2	0	0	2	7	7	7	5	5
	0,56		0		0	0	0	0	0	3	3	3	5	0
6-Cyclohexyl-8-methyl-imida- zo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on ⊕	11,2	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
	2,24		9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	1,12		9		7	9	9	8	9	9	9	9	9	9
	0,56		9		3	8	6	2	9	9	9	9	9	9
	0,28		7		0	5	0	0	0	8	6	5	8	9
	0,14		3		0	0	0	0	0	2	2	0	3	5
6-n-Hexyl-8-methyl-imida- zo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
	2,24		9		9	9	9	9	9	9	5	5	9	9
	1,12		5		5	3	9	0	5	5	0	0	3	2
	0,56		3		2	1	3	0	0	2	0	0	2	0
	0,28		0		0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
8-Methyl-6-(m-tolyl)-imida- zo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
	2,24		9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	1,12		9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	0,56		9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	0,28		9		0	9	9	2	2	9	9	9	9	9
	0,14		7		0	5	0	0	0	2	3	0	3	0
8-Methyl-6-(o-tolyl)-imida- zo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	7	9	9	8	8	7	7	6	8	
	2,24		0		0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
1-Methyl-6-phenyl-imida- zo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	1		2	0	0	2	7	8	0	8	0	0	
	1,12		2		0	2	0	0	2	0	0	0	2	1

Tabelle X (Fortsetzung)

Verbindung	kg/ha	SE	LA	MU	PI	RW	MG	TW	VL	BA	CR	FO	WO	JW
8-Iod-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-1,12			9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
as-triazin-4(3H)-on	0,56		9		9	9	3	9	8	9	9	8	9	9
	0,28		9		9	9	0	3	5	5	5	7	7	7
	0,14		3		9	7	0	1	0	3	3	0	8	8

\* = Mittel von 2 oder mehr Wiederholungen

Tabelle XI

Bewertung der herbiciden Nachaufwirkung von Imidazo-as-triazinonen und -triazinthionen bei der Bekämpfung von mono- und dicotyledonen Unkräutern

Verbindung	kg/ha	SE	LA	MU	PI	RW	MG	TW	VL	BA	CR	FO	WO	JW
8-Methyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion	11,2	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
	4,48	9*		9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*	9*	8,5*	
	2,24	9		9	6	7	6			3	3	3		9
	1,12	9*		9*	7*	6*	9*	3	3	3*	2*	5*	1	9
	0,56	9*		8,5*	5,5*	6	7*	1	1	1	1,5*	4,5*	0	9
	0,28	7,5*		7,5*	4*	4,5*	4,5*	1	1	1*	0,5*	1,5*	0*	6
8-Methyl-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9*
	4,48	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9*
	2,24		9*		9*	8,7*	9*	5,7*	9*	7,3*	4,4*	7*	5,7*	9*
	1,12	9	8,7*	9	9*	8,7*	9*	3,7*	8*	3,5*	3*	3,2*	4,2*	8,3*
	0,56	3	6,3*	9	8,2*	5,7*	7,2*	2,5	7*	0,5*	0,5*	0,5*	1,7*	7*
	0,28	2	3,3*	9	7,5*	1,7*	4*	0,5*	4,5*	0*	0*	0,2*	1*	2,3*
	0,14		2*		9*	0*	2*	0*	3,3*	0*	0*	0*	0*	0*
8-Brom-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	5,6	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
8-Chlor-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
6-t-Butyl-8-methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	8		9	9	9	5	6	7	5	7	7	7	
	4,48	9		9	9	3	9	3	1	5	5	6	8	
	1,12	2		8	8	2	9	5	0	3	3	3	2	
	0,56	1		0	0	0	8	1	0	2	1	2	1	
8-Methyl-6-n-propyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	9	9	9	8	9	7	5	6	9	
	4,48	9		9	9	9	9	9	9	7	9	9	9	
	1,12	9		9	9	9	9	5	6	6	7	8	6	
	0,56	9		9	9	3	9	5	2	0	0	3	2	
	0,28	0		0	9	0	3	0	0	0		2	0	
8-Methyl-6-n-propyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-thion	11,2	9		9	9	9	8	9	9	8	9	9	9	
	4,48	9		9	9	9	9	5	1	9	9	9	8	
	1,12	9		9	9	9	9	5	2	6	9	9	6	
	0,56	9		9	9	0	9	2	1	1	1	9	2	
	0,28	5		9	8	0	1	0	0	0	0	9	1	
8-Chlor-6-(p-chlor-phenyl)-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	1	9	9	9	9	9	9	9	8	
	2,24		3		9	0	7	0	2	0	0	2	2	8
	1,12		3		7	0	9	0	0	0	0	0	0	8
	0,56		0		3	0	0	0	0	0	0	0	0	7
6-(p-Methoxyphenyl)-8-methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		8	0	5	8	8	5	7	5	3	7	
	2,24		9		5	8	2	0	0	0	0	0	2	0
	1,12		0		0	0	0	0	0	0				
8-Methyl-6-(p-tolyl)-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	9	9	8	9	6	9	6	9	8	
6-Cyclohexyl-8-methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	8	9	9	7	9	6	8	7	9	
	2,24		9		0	9	9	3	9	7	0	5	6	9
	1,12		2		0	0	9	0	5	6	0	0	3	3
	0,56		2		0	0	9	0	5	0	0	0	2	3
6-n-Hexyl-8-methyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
	2,24		9		9	9	9	9	9	9	5	9	9	
	1,12		5		5	3	9	0	5	5	0	3	2	
	0,56		3		2	1	3	0	0	2	0	2	0	

Tabelle XI (Fortsetzung)

Verbindung	kg/ha	SE	LA	MU	PI	RW	MG	TW	VL	BA	CR	FO	WO	JW
8-Methyl-6-(m-tolyl)-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	9		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
	2,24		9	9	9	9	0	3	7	5	3	6	9	
	1,12		9	9	9	9	0	3	2	2	0	5	0	
	0,56		9	9	9	9	0	0	0	0	0	0	3	0
	0,28		7	9	3	9	0	0	0	0	0	0	2	0
8-Methyl-6-(o-tolyl)-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	11,2	3		5	9	2	2	3	8	7	5	5	5	
	2,24		2	3	0	0	0	3	0	0	0	5	0	
8-Iod-6-phenyl-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	1,12		9*		9*	9*	9*	9*	9*	7*	7*	6*	7*	9*
	0,56		9*		9*	9*	6*	9*	8*	6*	4,5*	5,5*	5*	8*
	0,28		9*		9*	7*	3*	5*	5,5*	2,5*	2,5*	2,5*	3,5*	7*
	0,14		6*		8*	4,5*	1*	3*	1*	1,5*	1,5*	1,5*	1,5*	7,5*
8-Brom-6-(m-aminophenyl)-imidazo[1,5-d]-as-triazin-4(3H)-on	2,24		0		9	7	2	0	0	0	0	0	0	
	1,12		0		9	0	0	0	0	0	0	0	0	
	0,56		0		9	0	0	0	0	0	0	0	0	
	0,28		0		2	0	0	0	0	0	0	0	0	

\* = Mittel von 2 oder mehr Wiederholungen