



Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) **207 716**

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D403/04
C 07 D401/04
C 07 D413/04

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2484 976
(31) 354982

(22) 04.03.83
(32) 05.03.82

(44) 14.03.84
(33) US

(71) siehe (73)

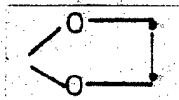
(72) WONG, DAVID T.; LACEFIELD, WILLIAM B.; US;

(73) ELI LILLY UND CO., INDIANAPOLIS, US

(74) PAB (PATENTANWALTSBUERO BERLIN) 1548155 1130 BERLIN FRANKFURTER ALLEE 286

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1,2,4-TRIAZINEN UND VON PYRAZINEN

(57) Verfahren zur Herstellung von 1,2,4-Triazinen und von Pyrazinen mit der aus dem Formelblatt hervorgehenden allgemeinen Formel, worin R_1 und R_2 unabhängig C_1 - C_3 -Alkyl oder Chlor bedeuten, X für CH oder N steht, Q Sauerstoff oder $-(CH_2)_n$ ist, worin n für 0, 1 oder 2 steht, W einen einwertigen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkoxy, Hydroxy, Hydroxymethyl, $-OCHO$, $-OCHO$, $-OSO_2A$ oder $-COB$, worin A für C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, Phenoxy, Amino, C_1 - C_3 -alkylsubstituiertes Phenyl oder Mono- oder Di- C_1 - C_3 -alkylamino steht und B für C_1 - C_3 -Alkoxy, Amino oder Mono- oder Di- C_1 - C_3 -alkylamino steht, oder W einen zweiwertigen Rest darstellt, der ausgewählt ist aus $=O$, $=NOH$ oder



und den pharmazeutisch unbedenklichen Salzen hiervon durch Umsetzung eines in Stellung 2 durch eine abspaltbare Gruppe substituierten entsprechenden 5,6-Bisphenylpyrazins oder -1,2,4-triazins mit einem entsprechenden Piperidin, Pyridin, Pyrrolidin, Hexamethylenimin oder Morpholin in an sich bekannter Weise. Ein Beispiel für eine solche Verbindung ist 1-[5,6-Bis-(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol. Diese Verbindungen sind wertvolle Aktivoren zur Bindung von gamma-Aminobuttersäure und Benzodiazepin im zentralen Nervensystem, und sie eignen sich daher zur Behandlung neurotischer Störungen, wie Huntington-Chorea, Parkinson-Krankheit, Spastizität, Epilepsie, Schizophrenie und tardive Dyskinesie.

1 im Jahre 1978 erkannt. Diese Erkenntnisse lieferten den ersten biochemischen Beweis dafür, daß einige der therapeutischen Wirkungen der Benzodiazepine von einer Förderung der GABS-Rezeptorfunktion herrühren.

5

Viele klinische Zustände dürften wenigstens teilweise vom Ungleichgewicht zwischen einer Neuroübertragung von GABS und der Übertragung durch andere Neuroüberträger herrühren. Zu diesen Zuständen gehören Huntington-Chorea, Parkinson-
10 Krankheit, Spastizität, Epilepsie, Schizophrenie und tardive Dyskinesie. Eine erniedrigte GABS-Aktivität scheint zur Pathogenese dieser Störungen beizutragen. Ferner dürften auch Analgesie und Überdruß von einer GABS-Aktivität gesteuert werden. Es wären daher Methoden zur Modifizierung der durch GABS bedingten Neuroübertragung wünschenswert, um die obigen Zustände hierdurch verändern zu können.
15

Eine reduzierte GABS-neuronale Funktion kann auftreten durch Hemmung der Synthese von GABS, durch Blockierung
20 der GABS-Rezeptoren oder durch Hemmung der Chloridpermeabilität. Durch Umkehrung irgendeiner oder aller dieser Funktionen läßt sich ein therapeutischer Effekt erzielen. So wurde berichtet, daß beispielsweise GABS-Agonisten (die den GABS-Rezeptor stimulieren), Verbindungen, die den GABS-
25 Metabolismus erniedrigen, und Verbindungen, die den GABS-Rezeptor durch Stimulierung des Benzodiazepin-Rezeptors aktivieren, insgesamt eine Vielfalt induzierter Anfallzustände hemmen. Es gibt bereits mehrere Wirkstoffe, wie die Benzodiazepine oder Progabid, die sich als klinisch
30 wirksame antikonvulsive Mittel erwiesen haben, wobei jedoch eine Reihe dieser Wirkstoffe infolge Toxizität oder sekundärer Effekte nur begrenzt oder überhaupt nicht einsetzbar ist.

35 Aufgabe der Erfindung:

Aufgabe der Erfindung ist nun die Schaffung neuer Verbindungen, die sich durch die Fähigkeit zu einer erhöhten

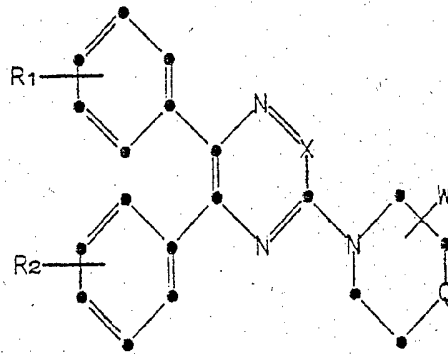
1 Bindung von GABS und Benzodiazepin auszeichnen und die sich
 ferner zur therapeutischen Behandlung von Zuständen bei
 Säugetieren verwenden lassen, welche auf eine erniedrigte
 GABS-neuronale Funktion zurückzuführen sind, wobei diese
 5 Verbindungen bestimmte Nebeneffekte und sonstige unerwünsch-
 te Eigenschaften der derzeit zur Behandlung dieser Krank-
 heitszustände verfügbaren Verbindungen jedoch nicht haben.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

10

Die obige Aufgabe wird nun erfindungsgemäß gelöst durch
 Verbindungen der Formel I

15



(I),

20

worin R_1 und R_2 unabhängig C_1 - C_3 -Alkyl oder Chlor bedeuten,
 X für CH oder N steht,

25

Q Sauerstoff oder $-(CH_2)_n-$ ist, worin n für 0, 1
 oder 2 steht,

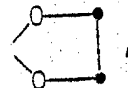
30

W einen einwertigen Rest bedeutet, der ausgewählt
 ist aus Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkoxy,
 Hydroxy, Hydroxymethyl, -OCHO, -COA, -OSO₂A oder
 -COB, worin A für C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, Phenoxy,
 Amino, C_1 - C_3 -alkylsubstituiertes Phenyl oder Mono-
 oder Di- C_1 - C_3 -alkylamino steht und B für C_1 - C_3 -
 Alkoxy, Amino oder Mono- oder Di- C_1 - C_3 -alkylamino
 steht, oder

35

W einen zweiwertigen Rest darstellt, der ausgewählt

ist aus =O, =NOH oder



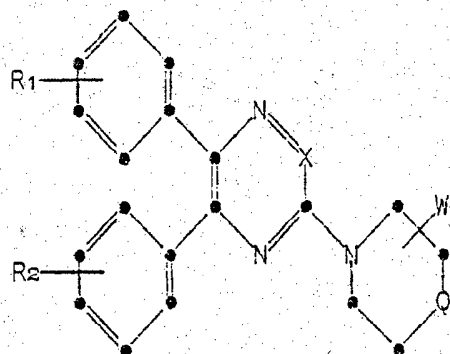
und die pharmazeutisch unbedenklichen Salze hiervon.

1 Die Angabe C₁-C₃-Alkyl beinhaltet Methyl, Ethyl, n-Propyl
 und Isopropyl. Die Angabe C₁-C₄-Alkyl beinhaltet Methyl,
 Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, s-Butyl und t-Butyl.
 Zur Angabe C₁-C₃-Alkoxy gehören Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy
 5 und Isopropoxy.

Die neuen Verbindungen der oben angegebenen Formel (I)
 können nach an sich bekannten Verfahren unter Verwendung
 bekannter Ausgangsmaterialien hergestellt werden. So ist
 10 beispielsweise die Herstellung von 3-Amino-5,6-diaryl-
 1,2,4-triazinen und 2-Amino-5,6-diarylpyrazinen durch
 aminnucleophilen Austausch einer labilen Gruppe in Stel-
 lung 3 von in Stellung 3 substituierten 5,6-Diaryl-1,2,4-
 triazinen und in Stellung 2 von in Stellung 2 substituier-
 15 ten 5,6-Diarylpyrazinen bekannt.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Ver-
 bindungen der Formel (I)

20



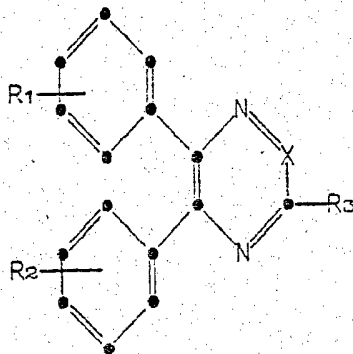
(I)

25

besteht darin, daß man

(a) eine Vorläuferverbindung der Formel (II)

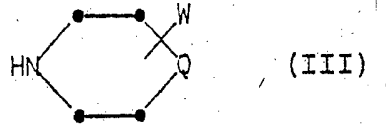
30



(II),

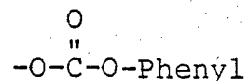
35

1 worin R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen
haben und R_3 für eine durch nucleophilen Austausch
5 abspaltbare Gruppe steht, mit einem Amin der Formel
(III)

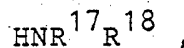


10 worin W und Q die oben angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt und ein Produkt der Formel (I), worin W für
Hydroxyl steht, gegebenenfalls alkyliert oder ver-
estert, oder

15 (b) eine Verbindung der Formel (I), worin W für eine
Gruppe der Formel



20 steht, mit Ammoniak oder einem Amin der Formel



25 worin R^{17} für C_1 - C_3 -Alkyl steht und R^{18} Wasserstoff
oder C_1 - C_3 -Alkyl bedeutet, umgesetzt und so zu einer
Verbindung der Formel (I) gelangt, worin W eine Grup-
pe der Formel



30 bedeutet, worin A Amino oder Mono- oder Di- C_1 - C_3 -Al-
kylamino ist.

35 Bevorzugte in Stellung 3 substituierte 5,6-Diaryl-1,2,4-
triazine und in Stellung 2 substituierte 5,6-Diarylpyrazi-
ne der Formel (II) sind die Verbindungen, bei denen die
abspaltbare Gruppe R_3 Chlor, Methoxy oder Methylmercapto
ist. Selbstverständlich können jedoch auch zahlreiche an-
dere abspaltbare Gruppen verwendet werden. Zu Gruppen, die

1 dem erforderlichen nucleophilen Austausch zugänglich sind,
gehören beispielsweise NO_2 , Halogen, C_1 - C_4 -Alkylmercapto,
Sulfonate, wie Tosylat, Mesylat und Brosylat, C_1 - C_4 -Alkoxy
oder Azido.

5

Geeignete Triazin- und Pyrazinvorläufer lassen sich durch
bekannte Verfahren herstellen. Die Herstellung von 5,6-
Diaryl-1,2,4-triazinen wird von John G. Erickson beschrie-
ben in "The 1,2,3- and 1,2,4-Triazines, Tetrazines and
10 Pentazines", The Chemistry of Heterocyclic Compounds,
Band 10, Interscience Publishers, Inc., New York, N.Y.,
1956, Kapitel II, Seiten 44 bis 84.

Zur Herstellung von 3-Chlor-5,6-diaryl-1,2,4-triazinen
15 kondensiert man beispielsweise ein entsprechendes Benzil-
ausgangsmaterial mit Semicarbazid oder seinem Hydrochlo-
rid unter Bildung der 3-Hydroxy-5,6-diaryl-1,2,4-triazin-
zwischenprodukte. Die 3-Hydroxytriazine werden dann durch
Umsetzung mit Phosphoroxychlorid in die entsprechenden
20 3-Chlortriazine überführt.

Die entsprechenden 3-Methoxy-5,6-diaryl-1,2,4-triazine
lassen sich durch Methanolyse der 3-Chlortriazine unter
basischen Bedingungen herstellen. Andere 3-Alkoxyvorläufer
25 werden in ähnlicher Weise hergestellt.

Triazine der Formel (II), worin R_3 Methylmercapto bedeu-
tet, lassen sich herstellen durch Alkylierung von 5,6-Di-
aryl-1,2,4-triazin-3-thiolen mit Methyljodid unter basi-
30 schen Bedingungen. Die 3-Thiole werden hergestellt durch
Kondensation von Benzilen mit Thiosemicarbazid. So erhält
man beispielsweise durch Umsetzung von 4,4'-Dichlorbenzil
mit Thiosemicarbazid das Zwischenprodukt 5,6-Bis(4-chlor-
phenyl)-1,2,4-triazin-3-thiol, das sich zum 3-Methylmer-
35 captoderivat umwandeln läßt. Eine andere Möglichkeit zur
Herstellung von 3-Methylmercapto-5,6-diaryl-1,2,4-thiazin-
en besteht in einer Kondensation von Benzilen mit S-Methyl-
thiosemicarbazid. Die C_2 - C_3 -Alkylmercaptovorläufer werden

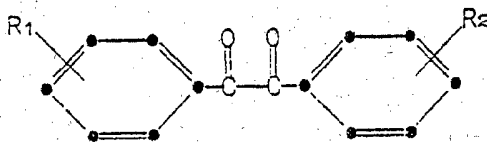
1 in ähnlicher Weise hergestellt.

In analoger Weise lassen sich auch die Pyrazinverbindungen herstellen. Yolanda T. Pratt beschreibt in *Heterocyclic Compounds*, Band 6, Teil 2, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., 1957, Kapitel 9, Seiten 377 bis 454, die Herstellung von 5,6-disubstituierten 2-Hydroxypyrazinen ausgehend von den entsprechend substituierten Dionen und Glycinamid und die anschließende Umwandlung der 2-Hydroxypyrazine zu den entsprechenden 2-Chloranalogen durch Umsetzung mit Phosphoroxychlorid. Die 2-Chlorzwischenprodukte werden mit Aminen unter nucleophilem Austausch in der gleichen Weise umgesetzt, wie dies oben für die Triazine beschrieben worden ist.

15 Die zur Herstellung der Triazin- und Pyrazinzwischenprodukte benötigten Benzile werden hergestellt durch Oxidation von Benzoinen, die man aus aromatischen Aldehyden durch Umsetzung mit Cyanidionen erhalten hat, nämlich durch die klassische Benzoinkondensation /siehe *Organic Reactions* 4, 269 (1948)/. Die erhaltenen Benzoinen werden mit Kupfersulfat in Pyridin zu Benzilen oxidiert, und dieses Verfahren ist beispielsweise beschrieben in *Organic Synthesis*, Sammelband I, 87 (1941).

25 Durch Kondensation unterschiedlicher Aldehyde erhält man aus gemischten Benzoinen unsymmetrische Benzile. Die zur Herstellung der Ausgangsmaterialien und Triazin- und Pyrazinzwischenprodukte benötigten Benzile haben die Formel

30

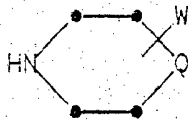


35 worin R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. Stellen R_1 und R_2 unterschiedliche Gruppen dar, dann handelt es sich um unsymmetrische Benzile. Durch Verwendung unsymmetrischer Benzile als Ausgangsmaterialien lassen

- 1 sich isomere Gemische aus Triazinen und Pyrazinen herstellen. So gelangt man beispielsweise durch Kondensation von 4-Methyl-4'-chlorbenzil mit Thiosemicarbazid zu einem Gemisch aus 5-(4-Methylphenyl)-6-(4-chlorphenyl)-1,2,4-triazin-3-thiol und 6-(4-Methylphenyl)-5-(4-chlorphenyl)-1,2,4-triazin-3-thiol.

Die isomeren Gemische aus Triazinen und Pyrazinen lassen sich selbstverständlich unter Anwendung üblicher Methoden voneinander trennen, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie. Die Auftrennung der Isomeren kann bei den Zwischenproduktgemischen oder auch erst beim Endprodukt durchgeführt werden.

- 15 Manche der als Reaktanten benötigten Amine, nämlich die Amine der Formel (III)



(III),

20

worin Q und W die oben angegebenen Bedeutungen haben, sind im Handel erhältlich. Andere Amine sind Derivate von im Handel erhältlichen Aminen, und solche Derivate lassen sich unter Anwendung herkömmlicher Methoden herstellen, beispielsweise durch Acylierung, Alkylierung, Aminolyse, Veresterung, Hydrolyse und dergleichen. In einigen Fällen kann die Bildung der Derivate zwar auch vor der Kondensation mit dem Triazinzwischenprodukt durchgeführt werden, doch ist es häufig leichter und auch erforderlich, das entsprechende Aminderivat erst nach Kondensation mit dem Triazinzwischenprodukt zu bilden, da die gewünschte Derivatbildung durch die Gegenwart der sekundären Aminfunktion behindert oder blockiert werden kann. Weitere Amine lassen sich durch andere bekannte Verfahren herstellen, beispielsweise durch Alkylierung von Ammoniak, Reduktion von Cyaniden, Nitroverbindungen und Oximen, reduktive Alkylierung, Curtius-Reaktion, Gabriel-Aminsynthese, Hofmann-Reaktion, Leuckart-

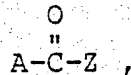
35

- 1 Reaktion, Schmid-Reaktion und dergleichen, unter anschließender Kondensation und/oder Derivatbildung in der jeweils geeigneten Reihenfolge, wie oben beschrieben.
- 5 Die Umsetzung zwischen dem Vorläufer der Formel (II) und dem Amin der Formel (III) kann durchgeführt werden, indem man die beiden Reaktanten bei einer Temperatur von etwa 80 bis 150°C, vorzugsweise 100 bis 150°C, miteinander vermischt. Gewöhnlich wird die Umsetzung am einfachsten bei
- 10 Rückflußtemperatur durchgeführt. Liegt der Siedepunkt desamins bei unter 100°C, dann wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem geschlossenen System durchgeführt, so daß sich die Temperatur auf den bevorzugten Bereich anheben läßt, bei welchem die Reaktion rascher abläuft.
- 15 Die Umsetzung kann gewünschtenfalls in einem nichtreaktionsfähigen organischen Lösungsmittel vorgenommen werden, wie einem Alkohol, Benzol, Dioxan, Pyridin, Toluol, Chloroform, Xylol und dergleichen. Die nucleophilen Amine werden in Moläquivalenten oder überschüssigen Mengen eingesetzt. Ist die abspaltbare Gruppe R_3 ein Halogen, dann
- 20 arbeitet man zweckmäßigerweise mit einem Überschuß an nucleophilem Amin, da das Amin als Halogenwasserstofffänger gilt. Das Molverhältnis von Amin der Formel (III) zu Vorläufer der Formel (II) liegt daher gewöhnlich im
- 25 Bereich von beispielsweise 1 : 1 bis 5 : 1. Kommt der Menge an verwendetem Amin wirtschaftliche Bedeutung zu, dann kann man anstelle eines Überschusses an Amin organische oder anorganische Säureakzeptoren verwenden, wie Pyridin, Triethylamin, Natriumcarbonat und dergleichen.
- 30 Obigen Ausführungen zufolge kann es häufig wünschenswert sein, die Amingruppe (III) erst nach Kondensation mit dem Triazin oder Pyrazin zu derivatisieren. Zur Erfindung gehört daher beispielsweise auch die Veresterung oder Alky-
- 35 lierung einer Verbindung der Formel (I), worin W für Hydroxyl steht.

1 Die Alkylierung oder Veresterung des Produkts des nucleophil
 5 philen Austausches, worin W Hydroxyl bedeutet, läßt sich
 unter Anwendung an sich bekannter Verfahren durchführen.
 Die Alkylierung kann man beispielsweise in Gegenwart einer
 10 starken Base, wie Natriumhydrid, unter Verwendung eines
 Alkylierungsmittels der Formel $R_{10}L$, worin L eine abspalt-
 bare Gruppe ist, beispielsweise ein Halogenrest, wie Iod,
 und R_{10} für C_1 - C_3 -Alkyl steht, durchführen. Es kann ir-
 gendein inertes organisches Lösungsmittel verwendet werden,
 15 mit dem die Reagenzien nicht reagieren. Als ein Beispiel
 lassen sich Kohlenwasserstofflösungsmittel verwenden, wie
 Toluol.

Die Veresterung kann unter Verwendung einer geeigneten
 15 Monocarbonsäure oder eines aktivierten Derivats hiervon,
 beispielsweise eines Esters, Säurehalogenids, vorzugsweise
 Säurechlorids, oder eines Säureanhydrids hiervon, durchge-
 führt werden. Im allgemeinen haben solche Reagenzien die
 Struktur

20



worin A die oben angegebene Bedeutung besitzt und Z Hydro-
 25 xyl, Halogen, $-\text{OR}_{11}$, worin R_{11} für C_1 - C_4 -Alkyl steht, oder
 $-\text{O}-\text{CO}-\text{A}$ ist. Zur Erfindung gehört ferner auch eine Um-
 setzung des Alkohols der Formel (I) mit Sulfonsäurederi-
 vaten, wie $\text{A}-\text{SO}_2-\text{M}$, worin A obige Bedeutung hat und M eine
 abspaltbare Gruppe, wie Halogen, ist. So kann man hierzu
 beispielsweise eine Verbindung der Formel (I), worin W
 30 Hydroxyl bedeutet, mit einem Anhydrid einer C_2 - C_5 -Carbon-
 säure, wie Essigsäureanhydrid, oder mit einem Acylhaloge-
 nid, wie Pivaloylchlorid, Benzoylchlorid oder Phenyl-
 chlorformiat, oder mit einem Sulfonylhalogenid, wie Methan-
 35 sulfonylchlorid oder Tosylchlorid, unter Bildung von Ver-
 bindungen der Formel (I), worin W für $-\text{O}-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{A}$
 oder $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{A}$ steht, umsetzen.

- 1 Eine bevorzugte Ausführungsform dieser neuen Erfindung besteht in denjenigen Verbindungen, bei denen beide substituierten Arylgruppen gleich sind (Formel I, $R_1 = R_2$). Bei einer zweiten bevorzugten Ausführungsform befinden sich
- 5 die Substituenten an den Arylringen in Stellung 4, und hierbei handelt es sich vor allem um 4-Chlorphenylderivate und 4-Methylphenylderivate. In bezug auf den Substituenten in Stellung 3 des Triazinrings oder in Stellung 2 des Pyrazinrings sind die Gruppen bevorzugt, bei denen der Sub-
- 10 stituent am Aminring eine Hydroxylgruppe oder insbesondere eine Acyloxygruppe ist, wobei Derivate des 4-Hydroxypiperidinrings ($Q = CH_2$) am meisten bevorzugt sind.

Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen sind folgende:

15

1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-pyrazin-2-yl]-4-piperidinol,

1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol,

20

1-[5-(4-Methylphenyl)-6-(4-chlorphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol,

25

1-[5-(4-Chlorphenyl)-6-(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol,

1-[5,6-Bis(4-chlorphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-3-pyrrolidinol,

30

1-[5-(2-Methylphenyl)-6-(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-3-piperidinol,

1-[5-(2-Chlorphenyl)-6-(3-ethylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol,

35

1-[5-(4-Isopropylphenyl)-6-(3-chlorphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinolbenzoat (Ester),

- 1 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinolacetat (Ester),
- 1-[5,6-Bis(4-chlorphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-3-piperidinolacetat (Ester),
- 5
- 1-[5-(3-Methylphenyl)-6-(3-n-propylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol-t-butanoat (Ester),
- 10 1-[5-(2-Ethylphenyl)-6-(3-chlorphenyl)pyrazin-2-yl]-3-piperidinolpropionat (Ester),
- 5,6-Bis(2-chlorphenyl)-3-piperidinyl-1,2,4-triazin,
- 15 3-(4-Ethoxy-1-piperidinyl)-5,6-bis(3-methylphenyl)-1,2,4-triazin,
- 2-Morpholino-5,6-bis(3-chlorphenyl)pyrazin,
- 20 1-[5,6-Bis(4-isopropylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinon,
- 1-[5-(3-Chlorphenyl)-6-(2-n-propylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-3-pyrrolidinon,
- 25 1-[5,6-Bis(3-ethylphenyl)pyrazin-2-yl]-4-piperidinoldiethylcarbammat (Ester),
- 1-[5,6-Bis(4-chlorphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-3-piperidinolmethansulfonat (Ester),
- 30
- 1-[5,6-Bis(4-n-propylphenyl)pyrazin-2-yl]-4-piperidinolpropylcarbammat (Ester),
- 35 1-[5,6-Bis(4-chlorphenyl)pyrazin-2-yl]-4-piperidinonoxim,
- 1-[5-(2-Methylphenyl)-6-(3-ethylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-3-piperidinmethanol,

- 1 1-[5-(3-Chlorphenyl)-6-(4-isopropylphenyl)pyrazin-2-yl]-3-piperidincarbonsäureethylester,
- 1-[5-(3-Isopropylphenyl)-6-(4-isopropylphenyl)pyrazin-2-yl]-3-pyrrolidincarbonsäure-N,N-diethylamid,
- 5
- 1-[5,6-Bis(3-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinolformiat (Ester),
- 10 1-[5-(2-Chlorphenyl)-6-(3-chlorphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidincarbonsäure-N-isopropylamid,
- 1-[5,6-Bis(2-methylphenyl)pyrazin-2-yl]-3-piperidinol-4-propylbenzolsulfonat (Ester),
- 15
- 8-[5-(4-n-Propylphenyl)-6-(3-chlorphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-1,4-dioxa-8-azaspiro(4,5)decan,
- 1-[5,6-Bis(3-n-propylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-hexa-
- 20 hydro-1H-azepin,
- 1-[5,6-Bis(4-ethylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-3-pyrrolidinolpropansulfonat (Ester),
- 25 1-[5-(2-Methylphenyl)-6-(3-isopropylphenyl)pyrazin-2-yl]-4-propylhexahydro-1H-azepin,
- 1-[5-(4-Isopropylphenyl)-6-(3-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-3-piperidinmethanol,
- 30
- 1-[5-(2-Ethylphenyl)-6-(2-methylphenyl)pyrazin-2-yl]-3-hydroxyhexahydro-1H-azepin-n-butanoat (Ester),
- 3-(3-Propoxy-1-pyrrolidinyl)-5-(2-propylphenyl)-6-(4-propylphenyl)-1,2,4-triazin,
- 35
- 3-Morpholino-5-(4-ethylphenyl)-6-(4-isopropylphenyl)-1,2,4-triazin,

- 1 8-[5-(4-Propylphenyl)-6-(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-1,4-dioxa-8-azaspiro(4,5)decan,
- 1-[5-(2-Ethylphenyl)-6-(3-ethylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinylcarbonsäurephenylester,
- 5
- 1-[5-(4-Ethylphenyl)-6-(4-n-propylphenyl)pyrazin-2-yl]-3-piperidinon,
- 10 1-[5-(4-n-Propylphenyl)-6-(3-ethylphenyl)pyrazin-2-yl]-3-pyrrolidincarboxamid,
- 1-[5-(4-Isopropylphenyl)-6-(2-ethylphenyl)pyrazin-2-yl]-3-pyrrolidinylcarbonsäurephenylester,
- 15
- 1-[5-(3-Isopropylphenyl)-6-(3-propylphenyl)pyrazin-2-yl]-4-piperidinolacetat (Ester) und
- 1-[5-(3-Propylphenyl)-6-(4-isopropylphenyl)pyrazin-2-yl]-3-piperidinolformiat (Ester).
- 20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind über einen breiten Dosierungsbereich wirksam, wobei die jeweils zu verabreichende Dosis abhängig ist von Faktoren, wie der jeweils zu verwendenden Verbindung, dem zu behandelnden Zustand und der Art sowie Größe des zu behandelnden Säugetiers. Eine Einzeldosis fällt normalerweise in den Bereich von 1 bis 500 mg bei der Behandlung erwachsener Menschen, wobei die Einzeldosis jedoch selbstverständlich bis zu vier- oder fünfmal pro Tag wiederholt werden kann.

25

30

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe werden normalerweise oral oder durch Injektion verabreicht, und zu diesem Zweck werden diese Verbindungen oder gegebenenfalls Salze hiervon gewöhnlich in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet. Solche Zusammensetzungen werden nach in der Pharmazie üblichen Verfahren hergestellt, und sie enthalten normalerweise wenigstens eine wirksame Verbindung oder

35

1 ein Salz gemäß der Erfindung in Verbindung mit einem
pharmazeutisch unbedenklichen Träger hierfür. Zur Herstel-
lung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen wird der Wirk-
stoff gewöhnlich mit einem Träger vermischt, durch einen
5 Träger verdünnt oder in einen Träger eingeschlossen, bei
denen es sich um eine Kapsel, ein Kissen, einen Papier-
behälter oder einen sonstigen Behälter handeln kann. Dient
der Träger als Verdünnungsmittel, dann kann es sich hier-
bei um ein festes, halbfestes oder flüssiges Material han-
10 deln, das als Träger, Hilfsstoff oder Medium für den
wirksamen Bestandteil fungiert. Einige Beispiele geeigne-
ter Träger sind Lactose, Dextrose, Saccharose, Sorbit,
Mannit, Stärke, Akaziegummi, Calciumphosphat, Alginate,
Tragacanth, Gelatine, Sirup, Methylcellulose, Methylhydroxy-
15 benzoat, Propylhydroxybenzoat, Talkum, Magnesiumstearat
oder Mineralöl. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen
können in bekannter Weise so formuliert sein, daß sich
nach Verabreichung an den Patienten eine rasche, anhalten-
de oder verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs ergibt.

20 Je nach dem Verabreichungsweg können die obigen Zusammen-
setzungen als Tabletten, Kapseln oder Suspensionen zur
oralen Verwendung oder als Injektionslösungen zur paren-
teralen Anwendung formuliert sein. Vorzugsweise sind die
25 Zusammensetzungen in einer Dosisform formuliert.

Zur Erfindung gehören obigen Ausführungen zufolge auch
pharmazeutische Zusammensetzungen aus einer Verbindung
der Formel (I) oder einem pharmazeutisch unbedenklichen
30 Salz hiervon in Verbindung mit einem pharmazeutisch unbe-
denklichen Träger hierfür.

Weiter gehört zur Erfindung auch ein Verfahren zur Her-
stellung pharmazeutischer Zusammensetzungen der oben be-
35 schriebenen Art durch Vermischung einer Verbindung der
Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes
hiervon mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger
hierfür.

- 1 Schließlich gehört zur Erfindung auch ein Verfahren zur
Behandlung von Säugetieren, insbesondere Menschen, durch
Verabreichung einer chemotherapeutisch wirksamen Menge
einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch
5 unbedenklichen Salzes hiervon an das jeweilige behand-
lungsbedürftige Säugetier.

Ausführungsbeispiele:

10

Die folgenden Beispiele erläutern die Herstellung der er-
findungsgemäßen neuen Verbindungen.

Herstellung 1

15

Herstellung von 3-Methylmercapto-5,6-bis(4-methylphenyl)-
1,2,4-triazin

- A.- Die Herstellung der obigen Verbindung erfolgt gemäß
20 US-PS 4 013 654 (Beispiel 3) oder US-PS 4 018 923 (Bei-
spiel 3) durch Methylierung des als Zwischenprodukt die-
nenden 3-Mercaptoderivats, das man durch Umsetzung von
Thiosemicarbazid mit 4,4'-Dimethylbenzil erhält.

- 25 B. Die obige Verbindung wird nach einem anderen Verfahren
auch wie folgt hergestellt:

- Eine Lösung von 500 g (2,09 Mol) 4,4'-Dimethylbenzil in
3 l Methanol gibt man zu 512 g (2,2 Mol) S-Methylthiosemi-
30 carbazidhydroiodid (hergestellt durch Einwirkung von Methyl-
iodid auf Thiosemicarbazid in Methanol) und 184,8 g (2,2
Mol) Natriumbicarbonat. Der nach 18-stündigem Rühren bei
Raumtemperatur erhaltene gelbe Niederschlag wird ab-
filtriert, mit 1 l Wasser gewaschen und in einem Trocken-
35 schrank 12 Stunden getrocknet, wodurch man zu 679,3 g
(Ausbeute = 100 %) des gewünschten Produkts gelangt, das
bei 169 bis 170°C schmilzt.

248497 6

-17-

1 Analyse: $C_{18}H_{17}N_3S$

Berechnet: C 70,33; H 5,57; N 13,67;

Gefunden: C 70,04; H 5,75; N 13,71.

5

Herstellungen 2 bis 4

Die folgenden Verbindungen werden nach dem Verfahren der
Herstellung 1(B) unter Verwendung des entsprechend sub-
stituierten Benzils und von S-Methylthiosemicarbazid her-
gestellt.

3-Methylmercapto-5,6-bis[2-methylphenyl]-1,2,4-triazin

15 Schmelzpunkt 109,5 bis 110,0°C.

Analyse: $C_{18}H_{17}N_3S$

Berechnet: C 70,33; H 5,57; N 13,67;

20 Gefunden: C 70,57; H 5,31; N 13,48.

3-Methylmercapto-5,6-bis[3-methylphenyl]-1,2,4-triazin

Schmelzpunkt 87 bis 89°C.

25

3-Methylmercapto-5,6-bis[4-ethylphenyl]-1,2,4-triazin

Schmelzpunkt 90 bis 91°C.

30 Analyse: $C_{20}H_{21}N_3S$

Berechnet: C 71,61; H 6,31; N 12,53; S 9,56;

Gefunden: C 71,31; H 6,16; N 12,31; S 9,84.

35

1 Herstellung 5

Herstellung von 3-Methylmercapto-5,6-bis[4-chlorphenyl]-1,2,4-triazin

5

Unter Anwendung der in US-PS 4 013 654 (Beispiel 3) und US-PS 4 018 923 (Beispiel 3) beschriebenen Verfahren behandelt man 3-Mercapto-5,6-bis(4-chlorphenyl)-1,2,4-triazin mit Methyljodid in Gegenwart von Natriumhydroxid

10 und Ethanol, wodurch man zu 3-Methylmercapto-5,6-bis[4-chlorphenyl]-1,2,4-triazin mit einem Schmelzpunkt von 125,5 bis 128°C gelangt (nach Umkristallisation aus 2B Alkohol).

15 Analyse: $C_{16}H_{11}N_3Cl_2S$

Berechnet: C 55,18; H 3,18; N 12,07;

Gefunden: C 55,57; H 3,17; N 12,29.

20 Herstellung 6

Herstellung von 3-Chlor-5,6-bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin

25 In ähnlicher Weise wie zur Herstellung des Bis(4-chlorphenyl)analogen (siehe US-PS 3 989 831, Beispiel 3) erhitzt man 100,0 g (0,36 Mol) 3-Hydroxy-5,6-bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin in 100 ml Phosphoroxychlorid etwa 2 Stunden auf Rückflußtemperatur. Nach Abkühlen wird die

30 Lösung langsam auf zerkleinertes Eis gegossen. Der erhaltene Niederschlag wird mit Ethylacetat extrahiert, das man dann zweimal mit Wasser und einmal mit 2%-igem wässrigem Natriumhydroxid wäscht. Die organische Lösung wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und un-

35 ter Vakuum eingedampft. Das erhaltene Öl wird mit einem Gemisch aus n-Hexan (Skelly B) und Cyclohexan behandelt und filtriert. Das Filtrat wird zur Entfärbung mit Aktiv-

1 kohle behandelt, filtriert und eingedampft, wodurch man zu 37,4 g (Ausbeute = 35,2 %) der Titelverbindung gelangt, die bei etwa 126,5 bis 129,5°C schmilzt.

5 Analyse: $C_{17}H_{14}N_3Cl$

Berechnet: C 69,04; H 4,77; N 14,21; Cl 11,99;

Gefunden: C 68,85; H 4,99; N 14,04; Cl 11,70.

10 Herstellung 7

Herstellung von 2-Hydroxy-5,6-bis(4-methylphenyl)pyrazin

15 Eine Lösung von 85,6 g (0,36 Mol) 4,4'-Dimethylbenzil und 40 g (0,36 Mol) Glycinamidhydrochlorid in 1 l Methanol versetzt man unter Rückflußsieden mit 64 ml (0,8 Mol) einer 12,5n Lösung von Natriumhydroxid über eine Zeitdauer von 75 Minuten. Die Lösung wird dann 1 Stunde auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach Abkühlen gibt man 50 ml 12n
20 Chlorwasserstoffsäure zu, worauf man 40 g trockenes Kaliumbicarbonat und etwa 10 ml Wasser zusetzt. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Das Filtrat der Kristallisation wird eingedampft, wodurch man zu 2-Hydroxy-5,6-bis(4-methylphenyl)pyrazin
25 gelangt, das bei 250 bis 254°C schmilzt.

Analyse: $C_{18}H_{16}N_2O$

Berechnet: C 78,24; H 5,84; N 10,14;

30 Gefunden: C 78,13; H 5,56; N 9,90.

Herstellung 8

35 Herstellung von 2-Chlor-5,6-bis(4-methylphenyl)pyrazin

Eine Lösung von 62,6 g (0,226 Mol) 2-Hydroxy-5,6-bis(4-methylphenyl)pyrazin (Herstellung 7) und 250 ml Phosphoroxchlorid läßt man über Nacht bei Rückflußtemperatur

1 kochen. Die Lösung wird dann in 200 ml Eiswasser und 300 ml
Ether gegossen. Nach Filtrieren werden die Schichten von-
einander getrennt. Die wässrige Schicht wird mit 28%-igem
Ammoniumhydroxid basisch gestellt und dann mit Ethylacetat
5 extrahiert. Die Ethylacetatlösung wird getrocknet, fil-
triert und eingeengt. Das Konzentrat wird mit n-Hexan
(Skelly B) behandelt und filtriert. Durch Eindampfen des
Filtrats erhält man 2-Chlor-5,6-bis(4-methylphenyl)pyrazin.

10 Analyse: $C_{18}H_{15}N_2Cl$

Berechnet: C 73,34; H 5,13; N 9,50;

Gefunden: C 73,21; H 5,68; N 9,11.

15 Beispiel 1

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-
3-yl]-4-piperidinol

20 Eine Lösung von 150 g (0,488 Mol) 3-Methylmercapto-5,6-
bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin in 100 g (0,99 Mol) 4-
Hydroxypiperidin wird 20 Stunden auf etwa 150°C erhitzt.
Die Lösung wird zu zerkleinertem Eis gegeben, worauf man
eine kleine Menge Ethanol zugibt und die Suspension 2
25 Stunden rührt. Der gelbe Feststoff wird durch Filtrieren
isoliert und getrocknet. Durch Umkristallisation aus 550 ml
2B Ethanol und 100 ml Wasser gelangt man zu 167 g (Ausbeute
= 95,1 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt
von 167 bis 168,5°C.

30

Analyse: $C_{22}H_{24}N_4O$

Berechnet: C 73,31; H 6,71; N 15,54;

Gefunden: C 73,34; H 6,71; N 15,50.

35

1 Beispiel 2

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-ethylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol

5

Unter Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens setzt man 38,45 g (0,115 Mol) 3-Methylmercapto-5,6-bis-(4-ethylphenyl)-1,2,4-triazin mit 23,22 g (0,23 Mol) 4-Hydroxypiperidin um, wodurch man zu 29,1 g (Ausbeute = 10 65,3 %) des gewünschten Produkts gelangt, das bei 164,5 bis 166,5°C schmilzt.

Analyse: $C_{24}H_{28}N_4O$

15 Berechnet: C 74,20; H 7,26; N 14,42;

Gefunden: C 74,21; H 7,22; N 14,36.

Beispiel 3

20 Herstellung von 1-[5,6-Bis(2-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol

Unter Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens setzt man 29 g (0,095 Mol) 3-Methylmercapto-5,6-bis(2-25 methylphenyl)-1,2,4-triazin mit 46,5 g (0,46 Mol) 4-Hydroxypiperidin um, wodurch man zu 27,8 g (Ausbeute = 81,3 %) des gewünschten Produkts gelangt, das bei 155,0 bis 155,5°C schmilzt.

30 Analyse: $C_{22}H_{24}N_4O$

Berechnet: C 73,31; H 6,71; N 15,54;

Gefunden: C 73,19; H 6,44; N 15,25.

35 Beispiel 4

Herstellung von 1-[5,6-Bis(3-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol

- 1 Unter Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens
setzt man 44,3 g (0,14 Mol) 3-Methylmercapto-5,6-bis(3-
methylphenyl)-1,2,4-triazin mit 29,2 g (0,29 Mol) 4-Hydroxy-
piperidin um, wodurch man zum gewünschten Produkt gelangt,
5 das bei 60°C schmilzt.

Analyse: $C_{22}H_{24}N_4O$

Berechnet: C 73,31; H 6,71; N 15,54;

10 Gefunden: C 73,51; H 6,96; N 15,35.

Beispiel 5

- Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-chlorphenyl)-1,2,4-triazin-
15 3-yl]-4-piperidinol

Unter Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens
setzt man 18,4 g (0,053 Mol) 3-Methylmercapto-5,6-bis(4-
chlorphenyl)-1,2,4-triazin mit 13,13 g (0,13 Mol) 4-Hydroxy-
20 piperidin um, wodurch man zu 3,51 g (Ausbeute = 16,6 %)
des gewünschten Produkts gelangt, das bei 102 bis 105°C
schmilzt.

25 Analyse: $C_{20}H_{28}N_4OCl_2$

Berechnet: C 59,86; H 4,52; N 13,96;

Gefunden: C 59,71; H 4,52; N 13,68.

30 Beispiele 6 bis 8

Herstellung von Acetatderivaten

Einige der erfindungsgemäßen Hydroxypiperidine werden un-
35 ter Anwendung verschiedener herkömmlicher Verfahren ace-
tyliert.

- 1 Hierzu setzt man beispielsweise 20 g (0,055 Mol) 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol unter Rückflußtemperatur mit 70 ml Pyridin und 160,9 g Essigsäureanhydrid über eine Zeitdauer von 4 Stunden um.
- 5 Nach Abkühlen und Einengen gibt man Ethanol und Wasser zu und dampft die Lösung ein. Durch Umkristallisation aus einem Gemisch aus Ethanol und Wasser gelangt man zu 21,8 g (Ausbeute = 98,2 %) 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinolacetat (Ester), das bei 124 bis
- 10 126°C schmilzt.

Analyse: $C_{24}H_{26}N_4O_2$

Berechnet: C 71,62; H 6,51; N 13,92;

15 Gefunden: C 71,81; H 6,31; N 13,78.

In der gleichen Weise wird auch 1-[5,6-Bis(4-chlorphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinolacetat (Ester) hergestellt.

20

Analyse: $C_{22}H_{20}N_4O_2Cl_2$

Berechnet: C 59,60; H 4,55; N 12,64;

Gefunden: C 59,82; H 4,68; N 12,43.

25

In der gleichen Weise wird auch 1-[5,6-Bis(2-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinolacetat (Ester) hergestellt.

30 Analyse: $C_{24}H_{26}N_4O_2$

Berechnet: C 71,62; H 6,51; N 13,92;

Gefunden: C 71,85; H 6,70; N 13,91.

35

1 Beispiel 9

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinolpropanoat (Ester)

5

Nach dem gleichen allgemeinen Verfahren wie zur Herstellung des Acetats setzt man 10,0 g (0,027 Mol) 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol, 165,1 g Propionsäureanhydrid und 35 ml Pyridin um, wodurch man zu 10 8,8 g (Ausbeute = 78,3 %) des gewünschten Produkts gelangt, das bei 136 bis 138°C schmilzt.

Analyse: $C_{25}H_{28}N_4O_2$

15 Berechnet: C 72,09; H 6,78; N 13,45;

Gefunden: C 72,35; H 6,50; N 13,56.

Beispiel 10

20 Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinolpivaloat (Ester)

Man versetzt 40 ml Pyridin mit 5,0 g (0,014 Mol) 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol und 25 gibt dazu dann tropfenweise 39,3 g (0,328 Mol) Pivaloylchlorid. Die Lösung wird 4 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach Abkühlen wird die Lösung auf zerkleinertes Eis gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Lösung wird zweimal mit 5%-igem wässrigem Natrium- 30 bicarbonat und einmal mit Wasser gewaschen, worauf man sie mit wasserfreiem Natriumsulfat trocknet, filtriert und einengt. Das Konzentrat wird mit heissem Ethylacetat und Aktivkohle zur Entfärbung behandelt. Nach Filtrieren wird die Lösung zu einem Öl eingengt. Das Öl wird chromato- 35 graphiert, wodurch man zum reinen gewünschten Produkt gelangt, das bei 130 bis 132°C schmilzt.

248497 6

-25-

1 Analyse: $C_{27}H_{32}N_4O_2$

Berechnet: C 72,94; H 7,26; N 12,60;

Gefunden: C 72,92; H 7,14; N 12,46.

5

Beispiel 11

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinolbenzoat (Ester)

10

Unter Anwendung des in Beispiel 10 beschriebenen Verfahrens setzt man 5,0 g (0,138 Mol) 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol mit 70 g (0,5 Mol) Benzoylchlorid in 35 ml Pyridin um, wodurch man zu

15 2,6 g (Ausbeute = 40,3 %) des gewünschten Produkts gelangt, das bei 171 bis 173°C schmilzt.

Analyse: $C_{29}H_{28}N_4O_2$

20 Berechnet: C 74,98; H 6,08; N 12,06;

Gefunden: C 74,66; H 6,06; N 11,88.

Beispiel 12

25 Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-3-pyrrolidinol

Eine Lösung von 8,7 g (0,029 Mol) 3-Chlor-5,6-bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin und 5,05 g (0,058 Mol) 3-Pyrrolidinol in 250 ml Chloroform wird über Nacht auf Rückflußtemperatur gehalten. Die Lösung wird in zerkleinertes Eis gegossen und dann mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert.

30 Die organische Schicht wird einmal mit 600 ml Wasser gewaschen, worauf man sie über wasserfreiem Natriumsulfat trocknet, filtriert und eindampft. Der Rückstand wird aus
35 einem Gemisch aus Ethanol und Wasser umkristallisiert, wodurch man zu 9,3 g (Ausbeute = 92,4 %) der gewünschten

1 Verbindung gelangt, die bei 147 bis 150°C schmilzt.

Analyse: $C_{21}H_{24}N_4O$

5 Berechnet: C 72,39; H 6,94; N 16,08;

Gefunden: C 72,45; H 6,70; N 15,83.

Beispiel 13

10 Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-3-pyrrolidinolacetat (Ester)

Unter Anwendung des in Beispiel 6 beschriebenen Verfahrens setzt man 4,91 g (0,014 Mol) 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-3-pyrrolidinol mit Essigsäureanhydrid um, wodurch man zu 4,9 g (Ausbeute = 89,3 %) des gewünschten Produkts gelangt.

20 Analyse: $C_{23}H_{28}N_4O_2$

Berechnet: C 71,11; H 6,23; N 14,42;

Gefunden: C 70,86; H 6,32; N 14,12.

Beispiel 14

25

Herstellung von 5,6-Bis(4-methylphenyl)-3-(1-piperidinyl)-1,2,4-triazin

30 Unter Anwendung des in Beispiel 12 beschriebenen Verfahrens setzt man 15,0 g (0,05 Mol) 3-Chlor-5,6-bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin mit 7,0 g (0,08 Mol) Piperidin um, wodurch man zu 8,6 g (Ausbeute = 49,2 %) des gewünschten Produkts gelangt, das bei 141 bis 143°C schmilzt.

35 Analyse: $C_{22}H_{24}N_4$

Berechnet: C 76,71; H 7,02; N 16,27;

Gefunden: C 76,44; H 7,10; N 15,98.

1 Beispiel 15

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-hexahydro-1H-azepin

5

Unter Anwendung des in Beispiel 12 beschriebenen Verfahrens setzt man 8,0 g (0,027 Mol) 3-Chlor-5,6-bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin mit 5,35 g (0,054 Mol) Hexamethylenimin um, wodurch man zu 6,0 g (Ausbeute = 62,5 %) des gewünschten Produkts gelangt, das bei 162,5 bis 164°C schmilzt.

Analyse: $C_{23}H_{26}N_4$

15 Berechnet: C 77,06; H 7,31; N 15,63;
Gefunden: C 76,83; H 7,44; N 15,39.

Beispiel 16

20 Herstellung von 3-Morpholino-5,6-bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin

Unter Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens setzt man 7,5 g (0,024 Mol) 3-Methylmercapto-5,6-bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin mit 75 ml Morpholin um, wodurch man zu 4,7 g (Ausbeute = 55,7 %) des gewünschten Produkts gelangt, das bei 190 bis 192,5°C schmilzt.

30 Analyse: $C_{21}H_{22}N_4O$

Berechnet: C 72,81; H 6,40; N 16,17;
Gefunden: C 73,08; H 6,12; N 15,98.

35

1 Beispiel 17

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-3-piperidinol

5

Unter Anwendung des in Beispiel 12 beschriebenen Verfahrens setzt man 15,0 g (0,05 Mol) 3-Chlor-5,6-bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin mit 10,0 g (0,1 Mol) 3-Hydroxypiperidin um, wodurch man zu 15,7 g (Ausbeute = 87,2 %)

10 des gewünschten Produkts gelangt, das bei 122 bis 125°C schmilzt.

Analyse: $C_{22}H_{24}N_4O$

15 Berechnet: C 73,31; H 6,71; N 15,54;

Gefunden: C 73,19; H 7,00; N 15,74.

Beispiel 18

20 Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-3-piperidinolacetat (Ester)

Das Produkt von Beispiel 17 wird unter Anwendung des in Beispiel 6 beschriebenen Verfahrens mit Essigsäureanhydrid

25 umgesetzt, wodurch man das Acetatderivat (Ausbeute = 89,7%) mit einem Schmelzpunkt von 162 bis 163,5°C erhält.

Analyse: $C_{24}H_{26}N_4O_2$

30 Berechnet: C 71,62; H 6,51; N 13,92;

Gefunden: C 71,42; H 6,73; N 13,70.

Beispiel 19

35 Herstellung von 5,6-Bis(4-methylphenyl)-3-(4-methyl-1-piperidinyl)-1,2,4-triazin

Unter Anwendung des in Beispiel 12 beschriebenen Verfah-

248497 6

-29-

1 rens setzt man 8,0 g (0,027 Mol) 3-Chlor-5,6-bis(4-methyl-
phenyl)-1,2,4-triazin mit 5,35 g (0,054 Mol) 4-Methylpi-
peridin um, wodurch man zu 5,3 g (Ausbeute = 54,9 %) des
gewünschten Produkts gelangt, das bei 140 bis 142°C
5 schmilzt.

Analyse: $C_{23}H_{24}N_4$

Berechnet: C 77,50; H 6,79; N 15,72;

10 Gefunden: C 77,80; H 7,00; N 15,64.

Beispiel 20

Herstellung von 3-(4-Methoxy-1-piperidinyl)-5,6-bis(4-
15 methylphenyl)-1,2,4-triazin

Man versetzt 1,3 g einer 50%-igen Dispersion von Natrium-
hydrid in Öl in 180 ml trockenem Toluol mit 10,0 g (0,27
Mol) 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-
20 piperidinol. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren mit
4,3 g (0,03 Mol) Methyliodid versetzt und dann auf Rück-
flußtemperatur gebracht. Nach Abkühlen gibt man ein wei-
teres Äquivalent (4,3 g) Methyliodid zu und rührt das Re-
aktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur. Die Lösung
25 wird zu Eiswasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert.
Der Extrakt wird mit Wasser, 10%-igem Natriumhydroxid und
wieder mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natrium-
sulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Durch Chro-
matographie mit Siliciumdioxidgel und Kristallisation aus
30 Hexan gelangt man zu 3,3 g (Ausbeute = 31,8 %) des ge-
wünschten Produkts, das bei 120 bis 121°C schmilzt.

Analyse: $C_{23}H_{26}N_4O$

35 Berechnet: C 73,77; H 7,00; N 14,96;

Gefunden: C 73,66; H 6,86; N 14,75.

1 Beispiel 21

Herstellung von 3-(4-Ethoxy-1-piperidinyl)-5,6-bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin

5

Beispiel 20 wird unter Verwendung von Ethyliodid anstelle von Methyljodid wiederholt, wodurch man das Titelprodukt in einer Ausbeute von etwa 3 % erhält, welches bei 124 bis 126°C schmilzt.

10

Analyse: $C_{24}H_{28}N_4O$

Berechnet: C 74,20; H 7,26; N 14,42;

Gefunden: C 74,10; H 7,00; N 14,47.

15

Beispiel 22

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinylcarbonsäurephenylester

20

Nach dem in Beispiel 10 beschriebenen Verfahren setzt man 15,0 g (0,041 Mol) 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol mit 12,8 g (0,082 Mol) Phenylchlorformiat um, wodurch man zu 11,3 g (Ausbeute = 57,9 %) des gewünschten Produkts gelangt, das bei 141,5 bis 143°C schmilzt.

25

Analyse: $C_{29}H_{28}N_4O_3$

30 Berechnet: C 72,48; H 5,87; N 11,66;

Gefunden: C 72,27; H 6,07; N 11,38.

Beispiele 23 bis 2535 Herstellung von Carbamatderivaten

Die Herstellung von Carbamatderivaten erfolgt durch direkte Aminolyse. Das Produkt von Beispiel 22 (5,54 g, 0,011

1 Mol) wird über Nacht mit 100 ml wasserfreiem Ammoniak in 80 ml Ethanol gerührt. Die Lösung wird dann eingedampft und der Rückstand in Ether gelöst. Die Etherlösung wird mit Wasser, 0,1n Natriumhydroxid und erneut mit Wasser
 5 gewaschen, worauf man sie über wasserfreiem Natriumsulfat trocknet und eindampft. Durch Kristallisation aus Ethylacetat und n-Hexan (Skelly B) gelangt man zum reinen 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinolcarbamat (Ester) mit einem Schmelzpunkt von 183 bis
 10 185°C.

Analyse: $C_{23}H_{25}N_5O_2$

Berechnet: C 68,47; H 6,25; N 17,36;

15 Gefunden: C 68,25; H 6,45; N 17,15.

Beispiel 23 wird unter Verwendung von Methylamin anstelle von Ammoniak wiederholt, wodurch man zum 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol-N-methylcarbamate (Ester) mit einem Schmelzpunkt von 138 bis 139,5°C
 20 gelangt.

Analyse: $C_{24}H_{27}N_5O_2$

25 Berechnet: C 69,04; H 6,52; N 16,77;

Gefunden: C 68,80; H 6,51; N 16,54.

Beispiel 23 wird unter Verwendung von Dimethylamin anstelle von Ammoniak wiederholt, wodurch man zum 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol-N,N-dimethylcarbamate (Ester) mit einem Schmelzpunkt von 162 bis
 30 163,5°C gelangt.

Analyse: $C_{25}H_{29}N_5O_2$

35

Berechnet: C 69,58; H 6,77; N 16,23;

Gefunden: C 69,50; H 7,03; N 15,93.

1 Beispiel 26

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinolmethansulfonat (Ester)

5

Beispiel 10 wird unter Verwendung von Methansulfonylchlorid anstelle von Pivaloylchlorid wiederholt, wodurch man zum Titelprodukt gelangt, das bei 174 bis 177°C schmilzt.

10

Analyse: $C_{23}H_{26}N_4O_3S$

Berechnet: C 62,99; H 5,98; N 12,78;

Gefunden: C 62,87; H 5,73; N 12,54.

15

Beispiel 27

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol-4-methylbenzolsulfonat (Ester)

20

Beispiel 10 wird unter Verwendung von p-Toluolsulfonylchlorid anstelle von Pivaloylchlorid wiederholt, wodurch man zum Titelprodukt gelangt, das bei 132 bis 134°C schmilzt.

25

Analyse: $C_{29}H_{30}N_4O_3S$

Berechnet: C 67,68; H 5,88; N 10,89;

Gefunden: C 67,41; H 5,62; N 10,68.

30

Beispiel 28

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinolformiat (Ester)

35

Man erhitzt 10 g (0,02 Mol) 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinol in 50 ml 98%-iger Ameisensäure 50 Minuten auf 95°C. Durch Aufarbeitung des Re-

1 aktionsgemisches nach dem Verfahren von Beispiel 1 und
Kristallisation aus n-Hexan (Skelly B) und Ethylacetat
gelangt man zu 6,8 g (Ausbeute = 65,3 %) des gewünschten
Produkts, das bei 119 bis 121°C schmilzt.

5

Analyse: $C_{23}H_{24}N_4O_2$

Berechnet: C 71,11; H 6,23; N 14,42;

Gefunden: C 70,91; H 6,40; N 14,22.

10

Beispiel 29

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-
3-yl]-4-piperidincarbonsäureethylester

15

Das in Beispiel 12 beschriebene Verfahren wird unter Ver-
wendung von Ethylisonipecotat anstelle von 3-Pyrrolidinol
wiederholt, wodurch man zum Titelprodukt gelangt, das bei
102 bis 104°C schmilzt.

20

Analyse: $C_{25}H_{28}N_4O_2$

Berechnet: C 72,09; H 6,79; N 13,45;

Gefunden: C 71,84; H 6,61; N 13,28.

25

Beispiel 30

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-
3-yl]-4-piperidincarboxamid

30

Das in Beispiel 12 beschriebene Verfahren wird unter Ver-
wendung von Isonipecotamid anstelle von 3-Pyrrolidinol
wiederholt, wodurch man zum Titelprodukt gelangt, das bei
222 bis 223,5°C schmilzt.

35

Analyse: $C_{23}H_{25}N_5O$

Berechnet: C 71,29; H 6,50; N 18,07;

Gefunden: C 71,57; H 6,69; N 17,80.

1 Beispiel 31

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinmethanol

5

Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wird unter Verwendung von 4-Piperidincarbinol anstelle von 4-Hydroxypiperidin wiederholt, wodurch man zum gewünschten Produkt gelangt, das bei 152 bis 153,5°C schmilzt.

10

Analyse: $C_{23}H_{26}N_4O$

Berechnet: C 73,77; H 7,00; N 14,96;

Gefunden: C 73,52; H 7,22; N 14,68.

15

Beispiel 32

Herstellung von 8-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-1,4-dioxa-8-azaspiro(4,5)decan

20

Das in Beispiel 12 beschriebene Verfahren wird unter Verwendung von 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]decan anstelle von 3-Pyrrolidinol wiederholt, wodurch man zum gewünschten Produkt gelangt, das bei 169 bis 170°C schmilzt.

25

Analyse: $C_{24}H_{26}N_4O_2$

Berechnet: C 71,62; H 6,51; N 13,92;

Gefunden: C 71,34; H 6,50; N 13,79.

30

Beispiel 33

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinon

35

Man behandelt 2,0 g (0,005 Mol) 8-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan mit 15 ml 90%-iger Ameisensäure über eine Zeitdauer von 15 Minu-

1 ten, dampft die Lösung ein und kristallisiert den Rückstand aus Isopropylalkohol, wodurch man zu 1,5 g (Ausbeute = 84,2 %) des gewünschten Produkts gelangt, das bei 197 bis 199°C schmilzt.

5

Analyse: $C_{22}H_{22}N_4O$

Berechnet: C 73,72; H 6,19; N 15,63;

Gefunden: C 74,00; H 6,22; N 15,53.

10

Beispiel 34

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-4-piperidinonoxim

15

Das gemäß Beispiel 33 hergestellte Piperidinonderivat (18 g, 0,05 Mol) wird in 100 ml Ethanol aufgeschlämmt.

Die Aufschlammung wird langsam zu einer Lösung von 3,64 g (0,052 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid, 2,12 g (0,052 Mol)

20

Natriumhydroxid, 10 ml Wasser und 100 ml Ethanol gegeben.

Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden auf 50°C erwärmt und dann abgekühlt. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und zuerst aus Ethanol und dann aus Ethylacetat kristallisiert, wodurch man zum gewünschten Produkt gelangt, das

25

bei 179 bis 181°C schmilzt.

Analyse: $C_{22}H_{23}N_5O$

Berechnet: C 70,76; H 6,21; N 18,75;

30

Gefunden: C 70,55; H 5,99; N 18,93.

Beispiel 35

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)-pyrazin-2-yl]-4-piperidinol

35

Man erhitzt 13,1 g (0,044 Mol) 2-Chlor-5,6-bis(4-methylphenyl)pyrazin in 200 ml Toluol und 8,9 g (0,088 Mol) 4-

1 Hydroxypiperidin 3 Tage auf Rückflußtemperatur. Nach anschließender Hochdruckflüssigkeitschromatographie (Waters Prep 500, Siliciumdioxidgel, Elution mit Ethylacetat) gelangt man zu 6,5 g (Ausbeute = 41,4 %) der Titelverbindung, die bei 176 bis 178°C schmilzt.

Analyse: $C_{23}H_{25}N_3O$

Berechnet: C 76,85; H 7,01; N 11,69;

10 Gefunden: C 76,66; H 7,01; N 11,42.

Beispiel 36

Herstellung von 1-[5,6-Bis(4-methylphenyl)pyrazin-2-yl]-4-piperidinolacetat (Ester)

Das Produkt von Beispiel 35 (2,6 g, 0,0072 Mol) wird unter Anwendung des in Beispiel 6 beschriebenen Verfahrens acetyliert. Durch Kristallisation aus Ethanol-Wasser gelangt man zum gewünschten Produkt, das bei 149 bis 149,5°C schmilzt.

Analyse: $C_{25}H_{27}N_3O_2$

25 Berechnet: C 74,79; H 6,78; N 10,42;

Gefunden: C 74,55; H 6,97; N 10,20.

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen wurden bezüglich ihres in vitro Vermögens zur Aktivierung der Bindung von GABS und Benzodiazepin (BZ) untersucht. Zur Messung des Effekts einer Verbindung auf die Bindung von GABS wurde ein mit Triton X-100 (Octylphenoxypolyethoxyethanol, Rohm and Haas Co.) behandeltes Membranprotein in Anwesenheit der Verbindung und von [3H]GABS inkubiert, wie dies aus J. Neurochemistry 32 (5), 1379 (1979) hervorgeht. Zur Untersuchung der Bindung von BZ wurden 3H -Flunirazepam und die Verbindungen mit nativem Membranprotein inkubiert, wie

1 dies in Brain Res. Bull. 5 (Ergänzungsband 2), 853 (1980) beschrieben ist. Die Ergebnisse in Tabelle I sind die nanomolaren Konzentrationen von Verbindungen (gemäß der angegebenen Beispielsnummer), die eine 50%-ige Erhöhung

5 (SC_{50} -Werte) der Bindung von GABS oder BZ ergaben. Jedes Ergebnis ist ein Mittelwert aus ein oder mehr Versuchen.

10

15

20

25

30

35

1

Tabelle I

In vitro Aktivierung der Bindung von GABS und Benzodiazepin (BZ) *

Verbindung von Beispiel Nr.	SC ₅₀ **	
	GABS	BZ
5	1	700
	2	3500
	3	>10 000
	4	>10 000
10	5	4000
	6	3,3
	7	12
	8	1000
15	9	19
	10	14
	11	1000
	12	>10 000
	13	60
20	14	515
	15	600
	16	1138
	17	700
	18	180
25	19	18
	20	90
	21	21
	22	650
	23	15
30	24	24
	25	3
	26	6
	27	1200
	28	10
35	29	18
	30	8500

1

	31	160	520
	32	>10 000	8000
5	33	200	430
	34	1300	1600
	35	1200	400
	36	7	10

10

*Bezüglich experimenteller Einzelheiten wird hingewiesen auf J. Neurochemistry 32 (5), 1379 (1979) und Brain Res. Bull. 5 (Ergänzungsband 2) 853 (1980)

15 **Nanomolare Konzentration, die eine 50%-ige Erhöhung der Bindung ergibt

NU = Nicht untersucht

20 Ausgewählte Verbindungen wurden auch in den in vivo Systemen untersucht, die im folgenden beschrieben und in Tabelle II zusammengefaßt sind.

Durch Metrazol eingeleiteter Konvulsionshemmversuch

25

Für diesen Versuch wurde eine jeweils zu untersuchende Verbindung in Akazie (5 %) suspendiert und mit einer Magensonde an eine Gruppe aus jeweils drei männlichen weißen Mäusen (Cox Standardmäuse, 18 bis 24 g) in der jeweils

30 zu untersuchenden Dosis verabreicht. 1 Stunde nach der oralen Verabreichung wurde jeder Maus eine Wasserlösung von Metrazol (Pentylentetrazol) auf intraperitonealem Weg in einer Dosis von 110 mg/kg verabfolgt. Die Mäuse wurden 1 Stunde beobachtet, und während dieser Zeit wurde das

35 Ausmaß der durch Metrazol eingeleiteten Konvulsion bewertet. Die Bewertungszahl 0 wurde einer Maus zugeordnet, die keinerlei Anzeichen einer konvulsiven Aktivität zeigte. Die Bewertungszahl 1 wurde Mäusen zugeteilt, die klonische

1 Konvulsionen entwickelten. Die Bewertungszahl 2 wurde auf
Mäuse angewandt, die flexortonische Konvulsionen zeigten.
Mit der Bewertungszahl 3 wurden Mäuse beurteilt, die ex-
tensortonische Konvulsionen zeigten. Die Bewertungszahl 4
5 wurde Mäusen zugeordnet, die innerhalb 1 Stunde verendeten.
Die Bewertungszahlen der drei Mäuse wurden für jede Ver-
bindung und Dosierungshöhe zusammengefaßt. Die Bewertungs-
zahlen können von 0 bis 12 reichen, wobei eine Bewertungs-
zahl von 6 oder darunter als Zeichen für eine wirksame
10 Verbindung bei dieser Dosis interpretiert wurde. Die in
der folgenden Tabelle II angegebenen Werte sind die mini-
malen oralen Dosierungshöhen (mg/kg), bei denen sich eine
Aktivität gemäß obiger Definition feststellen ließ. Zu
Vergleichszwecken zeigte sich, daß unter obigen Bedin-
15 gungen Kontrollen, die mit 9%-iger Kochsalzlösung oder
Akazie behandelt wurden, verenden. Diazepam zeigt bei die-
sem Versuch eine Aktivität von etwa 1 mg/kg.

Durch Elektroschock eingeleiteter Konvulsionshemmversuch
20
Die bei diesem Versuch angewandte Wirkstoffverabreichung
und die Versuchsbedingungen waren ähnlich zu denjenigen,
wie sie beim obigen durch Metrazol eingeleiteten Konvul-
sionshemmversuch zur Anwendung gelangten, mit der Ausnahme,
25 daß hier die Konvulsion nicht durch Metrazol sondern durch
einen 0,1 Sekunden dauernden Elektroschock von 50 Milli-
ampere über Kornealelektroden eingeleitet wurde. Die Tiere
wurden unmittelbar nach dem Elektroschock untersucht und
beurteilt, wobei die gleichen Bewertungszahlen wie oben
30 angewandt wurden. Die in Tabelle II enthaltenen Versuchs-
ergebnisse sind ausgedrückt als die niedrigste Dosis einer
jeden untersuchten Verbindung, die sich in der oben de-
finierten Weise als aktiv erwies. Zum Vergleich genügten
gewöhnlich 18 Milliampere, um bei etwa der Hälfte der
35 Kontrolltiere extensortonische Konvulsionen hervorzurufen.
Bei 50 Milliampere verendeten nahezu alle Kontrolltiere.
Diazepam war in einer Menge von etwa 1 mg/kg aktiv.

1 Appetitunterdrückungsversuch

Bei diesem Versuch wurden Gruppen aus jeweils drei männlichen weißen Mäusen (Cox Standardmäuse) abgewogen (18 bis 5 24 g) und über Nacht (16 bis 18 Stunden) hungern gelassen. Nach erneutem Wiegen der Mäuse wurde ihnen die Versuchs-
10 Verbindung mittels einer Magensonde in einer Suspension von Akazie (5 %) gegeben. 30 Minuten nach oraler Verabreichung ließ man die Mäuse 1 Stunde frei fressen. Nach der
15 Fressperiode wurden die Mäuse ein weiteres Mal gewogen. Die prozentuale Gewichtszunahme (von der Zeit der Verabreichung der Versuchsverbindung an bis nach der Periode des Fressens) im Vergleich zur Gewichtsabnahme während der Hungerperiode wurde berechnet. Die nicht mit Wirkstoff behandelten Kontrolltiere gewannen 35 bis 55 % des beim Hungern auftretenden Gewichtsverlustes zurück. Jede Verbindung,
20 die bei der untersuchten Dosierungshöhe eine Gewichtszunahme von weniger als 10 % ergab, wurde als wirksam angesehen. Die Ergebnisse in Tabelle II zeigen die niedrigste Dosierungshöhe, bei der sich jede untersuchte Verbindung als wirksam erwies. Dextroamphetaminsulfat ist in diesem System bei etwa 2,5 mg/kg wirksam.

Mäusekrümmhemmversuch

25 Ein Krümmen, das gekennzeichnet ist durch eine Kontraktion der Abdominalmuskulatur, ein Strecken der Hinterpfoten und eine Drehung des Rumpfes, wurde bei männlichen weißen Mäusen (Cox Standardmäuse) hervorgerufen. Man ließ die Mäuse,
30 die 18 bis 24 g wogen, über Nacht hungern und gab ihnen die Versuchsverbindung mit einer Magensonde in einer Akaziensuspension (5 %) 60 Minuten vor Einleitung des Krümmens durch intraperitoneale Verabreichung von 55 mg/kg Essigsäure (0,55 %). Jede Behandlungsgruppe bestand aus
35 drei Mäusen. Die gesamte Anzahl an Krümmungen bei jeder Behandlungsgruppe wurde während einer 5 Minuten langen Beobachtungszeit ausgehend bei 5 Minuten nach Verabreichung der Essigsäure bestimmt. Die Kontrollgruppen zeigten wäh-

1 rend der Beobachtungsdauer insgesamt 30 bis 40 Krümmungen.
Eine Verbindung, die die Anzahl an Krümmungen auf weniger als
10 erniedrigte, wurde bei der jeweiligen Dosierungshöhe
als wirksam angesehen. Die Ergebnisse in Tabelle II zei-
5 gen die niedrigste Dosierungshöhe, bei der sich für jede
untersuchte Verbindung eine Aktivität ergab. Aspirin (Ace-
tylsalicylsäure) ist in diesem System bei 200 mg/kg wirk-
sam.

10

15

20

25

30

35

1

Tabelle II

In vivo Untersuchung von 5,6-Bisaryltriazin- und 5,6-Bis-
arylpirazinderivaten

5

mg/kg *

Verbindung von Beispiel Nr.	Metrazol	Elektro- schock	Appetit- unterdrückung	Mäuse- krümmung
1	3,1	<25	3,1	3,1
10	5	12,5	>25	25
	6	6,25	25	12,5
	7	50	>50	>50
	8	200	>200	200
	9	12,5	12,5	12,5
15	11	>200	>200	>200
	12	>200	200	12,5
	14	12,5	50	12,5
	15	>200	>200	>200
	17	50	50	12,5
20	18	>200	>200	>200
	19	>200	>200	50
	20	6,2	6,2	6,2
	22	>200	>200	>200
25	23	>6,25	>6,25	0,4
	26	>6,25	>6,25	0,4
	27	>200	>200	>200
	29	>200	>200	>200
	32	>200	>200	>200
30	33	50	50	12,5
	35	12,5	50	12,5
	36	25	100	25

*Minimale wirksame orale Dosis, und hierzu wird auf die
Beschreibung der Versuchssysteme hingewiesen.

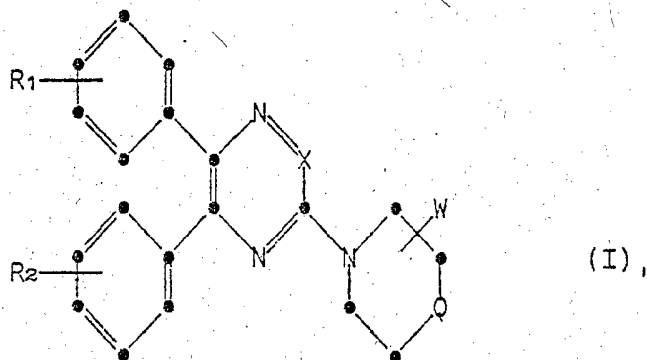
35

1 Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I)

5

10



15

worin R_1 und R_2 unabhängig C_1 - C_3 -Alkyl oder Chlor bedeuten,
X für CH oder N steht,

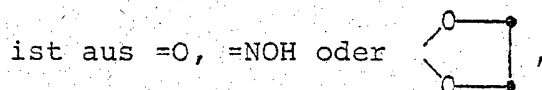
Q Sauerstoff oder $-(CH_2)_n-$ ist, worin n für 0, 1 oder 2 steht,

20

W einen einwertigen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkoxy, Hydroxy, Hydroxymethyl, $-OCHO$, $-OCHOA$, $-OSO_2A$ oder $-COB$, worin A für C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, Phenoxy, Amino, C_1 - C_3 -alkylsubstituiertes Phenyl oder Mono- oder Di- C_1 - C_3 -alkylamino steht und B für C_1 - C_3 -Alkoxy, Amino oder Mono- oder Di- C_1 - C_3 -alkylamino steht, oder

25

W einen zweiwertigen Rest darstellt, der ausgewählt



30

und der pharmazeutisch unbedenklichen Salze hiervon,

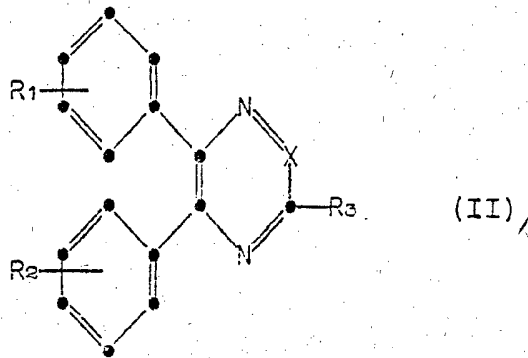
dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Vorläuferverbindung der Formel (II)

35

1

5



10

worin R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und R_3 für eine durch nucleophilen Austausch abspaltbare Gruppe steht, mit einem Amin der Formel (III)

15

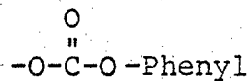


20

worin W und Q die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und ein Produkt der Formel (I), worin W für Hydroxyl steht, gegebenenfalls alkyliert oder verestert, oder

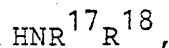
25

(b) eine Verbindung der Formel (I), worin W für eine Gruppe der Formel



30

steht, mit Ammoniak oder einem Amin der Formel



35

worin R^{17} für C_1 - C_3 -Alkyl steht und R^{18} Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl bedeutet, umsetzt und so zu einer Verbindung der Formel (I) gelangt, worin W eine Gruppe der Formel



1 bedeutet, worin A Amino oder Mono- oder Di-C₁-C₃-alkylamino ist,

und die hierdurch erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls
5 in pharmazeutisch unbedenkliche Salze überführt.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß
R₁ und R₂ für 4-Chlor stehen.

10 3. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß
R₁ und R₂ für 4-Methyl stehen.

4. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, dadurch
gekennzeichnet, daß Q für -(CH₂)_n- steht.

15

5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, dadurch
gekennzeichnet, daß X für N steht.

6. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 5, dadurch
20 gekennzeichnet, daß W Hydroxy ist.

7. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 5, dadurch
gekennzeichnet, daß W für -COOA steht.

25

Hierzu 1 Seiten Zeichnungen

30

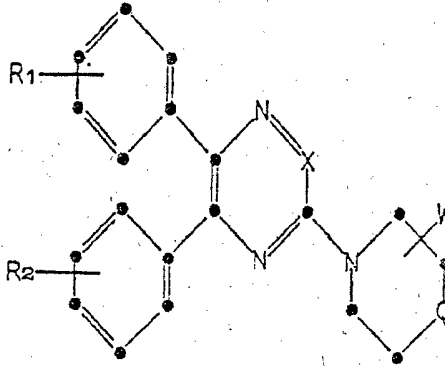
35

248497 6

X-5548

1 Formelblatt

5



10

15

20

25

30

35