

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 150 466

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11)	150 466	(44)	02.09.81	Int. Cl. ³ 3(51)	C 07 D 471/00
(21)	AP C 07 D / 219 909	(22)	25.03.80		
(31)	24.849	(32)	28.03.79	(33)	US

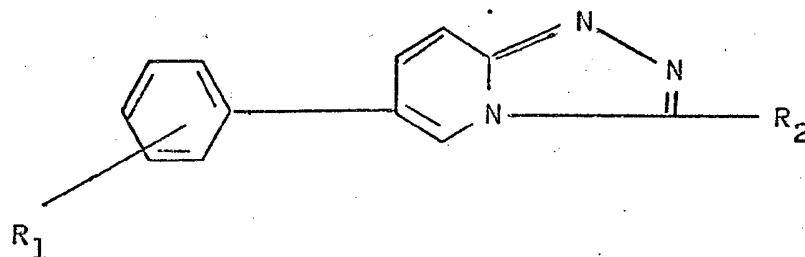
-
- (71) siehe (73)
- (72) Trust, Ronald I.; Albright, Jay D., US
- (73) American Cyanamid Company, Wayne, US
- (74) Patentanwaltsbüro Berlin, 1130 Berlin, Frankfurter Allee 286
-

- (54) Verfahren zur Herstellung substituierter
3-Alkyl-6-phenyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine
-

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 3-Alkyl-6-phenyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridinen, die zur Verminderung von Angstzuständen bei Säugetieren verwendet werden können. Beispielsweise wird zur Herstellung von 5-(4-Chlorphenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridincarbonitrit eine Lösung von Natriummethoxid in Methanol mit Cyanoacetamid und 2-(4-Chlorphenyl)-3-(dimethylamino)-2-propenal umgesetzt. Andere erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen sind z.B. 6-(4-Chlorphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin oder 6-(3-Fluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin.

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer organischer Verbindungen, vor allem zur Herstellung neuartiger 3-Alkyl-6-(substituierte-phenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine, die durch folgende Strukturformel



dargestellt werden können, worin R_1 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Carboxy, Alkoxycarbonyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Carboxamide, Nitro, Amine, Acylamino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Monoalkylamino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Dialkylamino, worin jede Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und diese gleich oder unterschiedlich sein können, ist; und R_2 Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist. Die Erfindung betrifft auch neuartige Zusammensetzungen aus den oben definierten Verbindungen enthaltender Substanz, die zur Besserung von Angstzuständen bei Säugetieren nützlich sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Die oben genannten Verbindungen sind neu. Bisherige Mittel und Verfahren zur Besserung von Angstzuständen bei Tieren erfüllen nicht alle gestellten Forderungen.

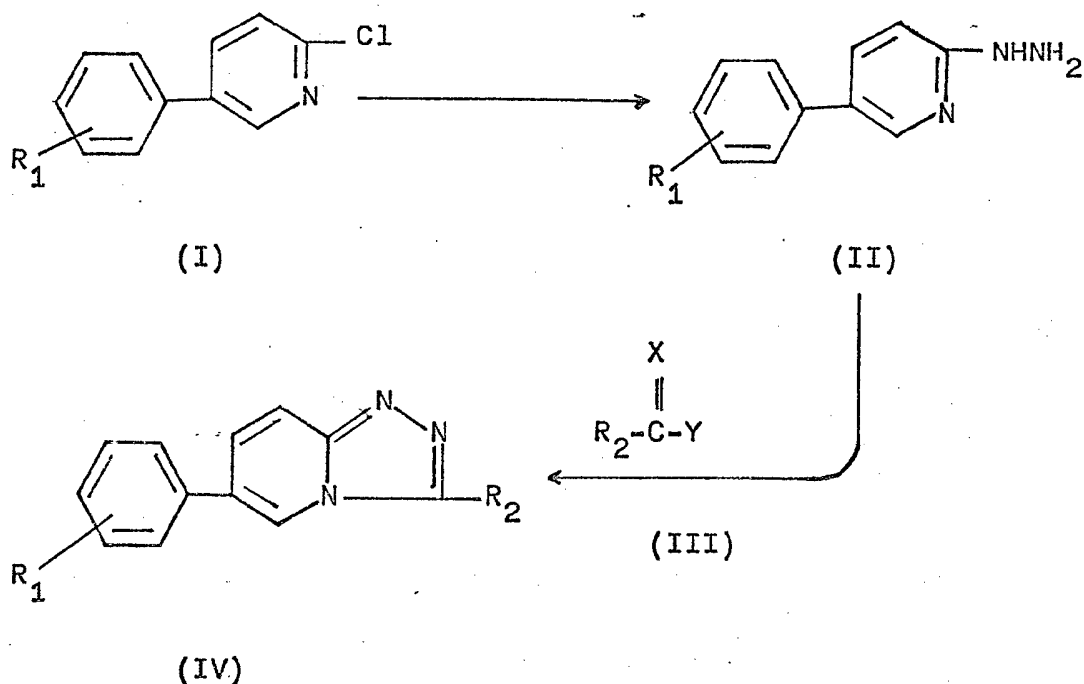
Ziel der Erfindung:

Mit der Erfindung soll ein Verfahren zur Herstellung der obigen Verbindungen bereitgestellt werden.

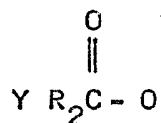
Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die neuartigen erfindungsgemäßen Verbindungen können im allgemeinen in Form von weißen, gelbbraunen, cremefarbenen oder hellgelben kristallinen Feststoffen gewonnen werden, die charakteristische Schmelzpunkte und Absorptionsspektren haben und die durch Rekristallisation aus üblichen organischen Lösungsmitteln wie Methanol, Äthanol, Dimethylformamid, Aceton, Chloroform, Äthylacetat, Methylenchlorid, Hexan und dergleichen oder Gemischen derselben gereinigt werden können. Sie sind gut löslich in nicht-polaren organischen Lösungsmitteln wie Toluol und Chloroform und dergleichen, aber verhältnismäßig unlöslich in Wasser. Bei diesen Verbindungen handelt es sich um organische Basen, und daher können sie Säureadditionssalze bilden, und zwar durch Vermischen der organischen freien Base mit bis zu zwei Äquivalenten einer Säure, am besten in einem neutralen Lösungsmittel. Geeignete Salze lassen sich mit Säuren wie Schwefel-, Phosphor-, Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff, Sulfamin-, Zitronen-, Malein-, Fumar-, Weinstein-, Essig-, Benzoe-, Glucon-, Ascorbinsäure und verwandten Säuren bilden. Die Säureadditionssalze der neuartigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind normalerweise kristalline Feststoffe, die in Wasser, Methanol und Äthanol ziemlich gut löslich, aber verhältnismäßig unlöslich in nicht-polaren organischen Lösungsmitteln wie Diäthyläther, Benzol, Toluol und dergleichen sind. Für die Zwecke der Erfindung sind die freien Basen ihren nicht-toxischen Säureadditionssalzen äquivalent.

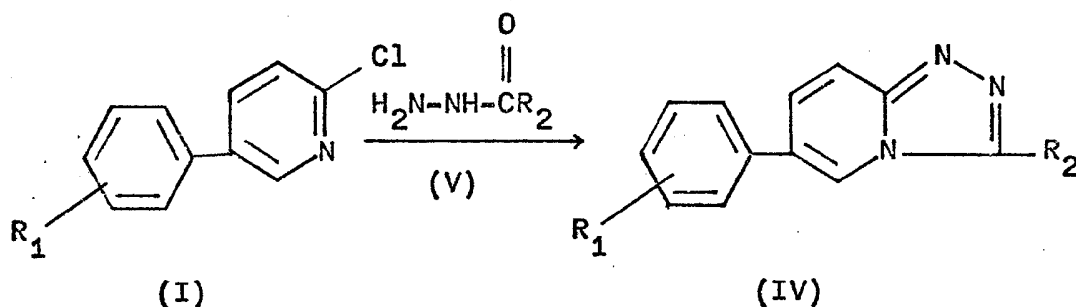
Die neuartigen erfindungsgemäßen Verbindungen können leicht, wie in dem folgenden Reaktionsschema dargestellt, hergestellt werden:



worin R_1 und R_2 die oben angeführte Bedeutung haben und die Gruppen X und Y in der obigen Struktur (III) zusammenge-
 nommen werden, so daß sie die Funktionalität aufweisen, durch
 die die Reaktion mit der terminalen Aminogruppe in Struktur
 (II) und die Zyklisierung zur Gewinnung der zyklischen Pro-
 dukte (IV) möglich sind. Beispiele für diese Strukturarten
 sind: (1) eine Carbonsäure, wenn X Sauerstoff und Y Wasser-
 stoff ist, (2) ein Säurechlorid, wenn X Sauerstoff und Y
 Chlor ist, (3) ein Amid, wenn X Sauerstoff und Y NH_2 , NHR_3
 oder NR_3R_4 ist, worin R_3 und R_4 Alkyl ($\text{C}_1\text{-C}_4$) sind, (4) ein
 N,N-Dialkylamidialkylacetal, wenn X $(\text{OR}_5)_2$ und Y NR_3R_4 ist,
 worin R_3 , R_4 und R_5 Alkylgruppen mit bis zu 4 Kohlenstoff-
 atomen sind, (5) ein Ester, wenn X Sauerstoff und Y OR_3 ist,
 worin R_3 die oben erläuterte Bedeutung hat, (6) ein Ortho-
 ester, wenn X $(\text{OR}_3)_2$ und Y OR_3 ist, worin R_3 der oben erläu-
 terten Bedeutung entspricht, und (7) ein Anhydrid, wenn X
 Sauerstoff und



Nach dem obigen Reaktionsschema wird ein entsprechend substituiertes 2-Chlor-5-phenylpyridin (I) mit 95 %igem Hydrazin oder Hydrazinhydrat, das vorzugsweise im Überschuß vorhanden ist, bei Rückflußtemperatur in Pyridin- oder niederem Alkanollösungsmittel 12 bis 48 Stunden lang umgesetzt, um das entsprechende 2-Hydrazino-5-phenylpyridin (II) zu gewinnen. Die Behandlung von (II) mit einem der oben beschriebenen Carbonyl-Einfüguungsreaktanten (III) über einen Zeitraum von 1 bis 24 Stunden bei 50 bis 175 °C ergibt die entsprechenden erfindungsgemäßen 3-Alkyl-6-phenyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine (IV). Die Reaktion kann mit oder ohne Katalyse mit Hilfe von Basen wie Pyridin oder Tri(niederen alkyl)aminen durchgeführt werden. Die neuartigen erfindungsgemäßen Verbindungen können auch ohne weiteres nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:

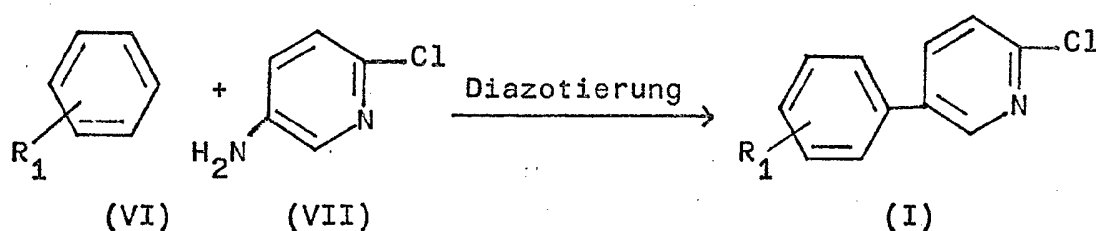


worin R_1 und R_2 die oben erläuterte Bedeutung haben. Gemäß dem obigen Reaktionsschema wird ein entsprechend substituiertes 2-Chlor-5-phenylpyridin (I) mit einem Acylhydrazin der Struktur (V) in einem niederen Alkanol- oder Pyridinlösungsmittel bei Rückflußtemperatur 12 bis 48 Stunden lang zur Gewinnung der entsprechenden 3-Alkyl-6-phenyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine (IV) umgesetzt.

Die entsprechenden 2-Chlor-5-phenylpyridine (I), die als Zwischenverbindungen für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich sind, können nach einer beliebigen der im Fachgebiet allgemein bekannten zahlreichen Methoden hergestellt werden. Die 2-Chlor-5-phenylpyridine

(I) vor allem können am besten nach einem der folgenden Syntheseabläufe hergestellt werden:

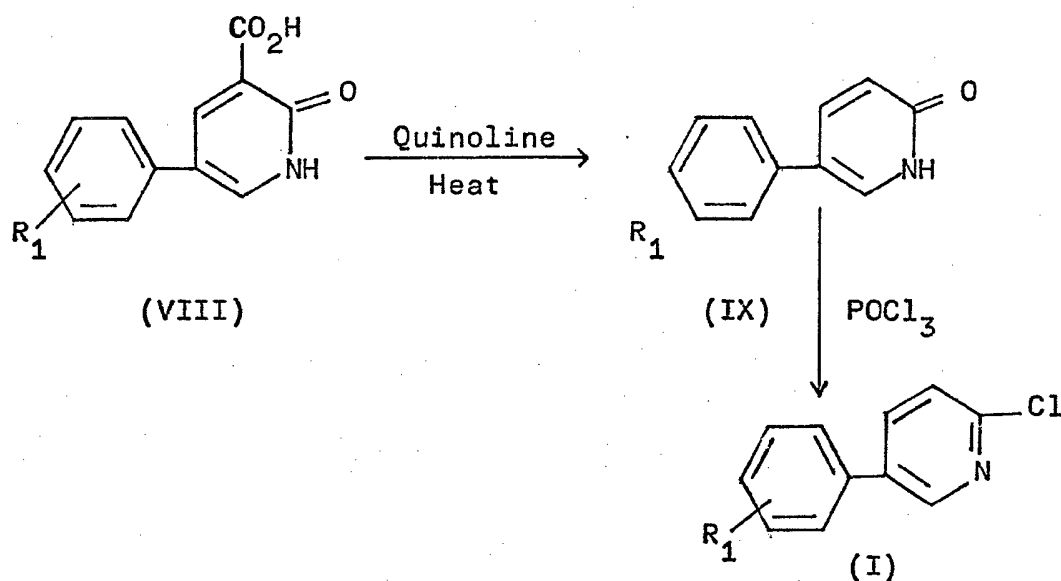
Erstens können die 2-Chlor-5-phenylpyridine (I) durch Diazotierung von 2-Chlor-5-aminopyridin (VII) in Gegenwart eines Phenylderivats $R_1-C_6H_5$ (VI) gemäß J. Chem. Soc., 3181 (1949) hergestellt werden



Es ist einleuchtend, daß in diesem Reaktionsschema eine erfolgreiche Bildung von (I) nur erreicht wird, wenn R_1 eine Gruppe ist, durch die der Phenylring so ausreichend reaktionsfähig wird, daß er von dem diazotierten 2-Chlor-5-aminopyridin (VII) angegriffen werden kann. Bei solchen R_1 -Gruppen handelt es sich um diejenigen, die als aktivierend oder schwach desaktivierend bei der Friedel-Crafts-Alkylierung angesehen werden (nach G. Olah in Friedel Crafts und Related Reactions (Friedel-Crafts- und verwandte Reaktionen), Interscience, New York, 1963). Es ist auch klar, daß, wenn das obige Schema angewandt wird und R_1 nicht Wasserstoff in Struktur (VI) ist, dann ein Gemisch isomerer Produkte mit Struktur (I) erzeugt werden kann. Es ist jedoch zu erwarten, daß ein isomeres Gemisch dieser Art mit Hilfe einer der vielen dem Fachmann bekannten Trennungstechniken wie Kristallisation, Destillation, Sublimation, Flüssigchromatographie, Gaschromatographie oder ähnlichen getrennt werden kann.

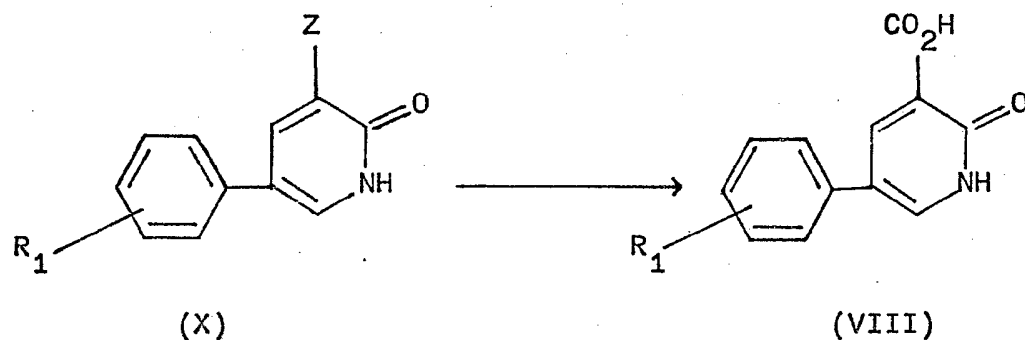
Zweitens können die 2-Chlor-5-phenylpyridin (I) vorzugsweise mit Hilfe des folgenden Reaktionsschemas hergestellt

werden:



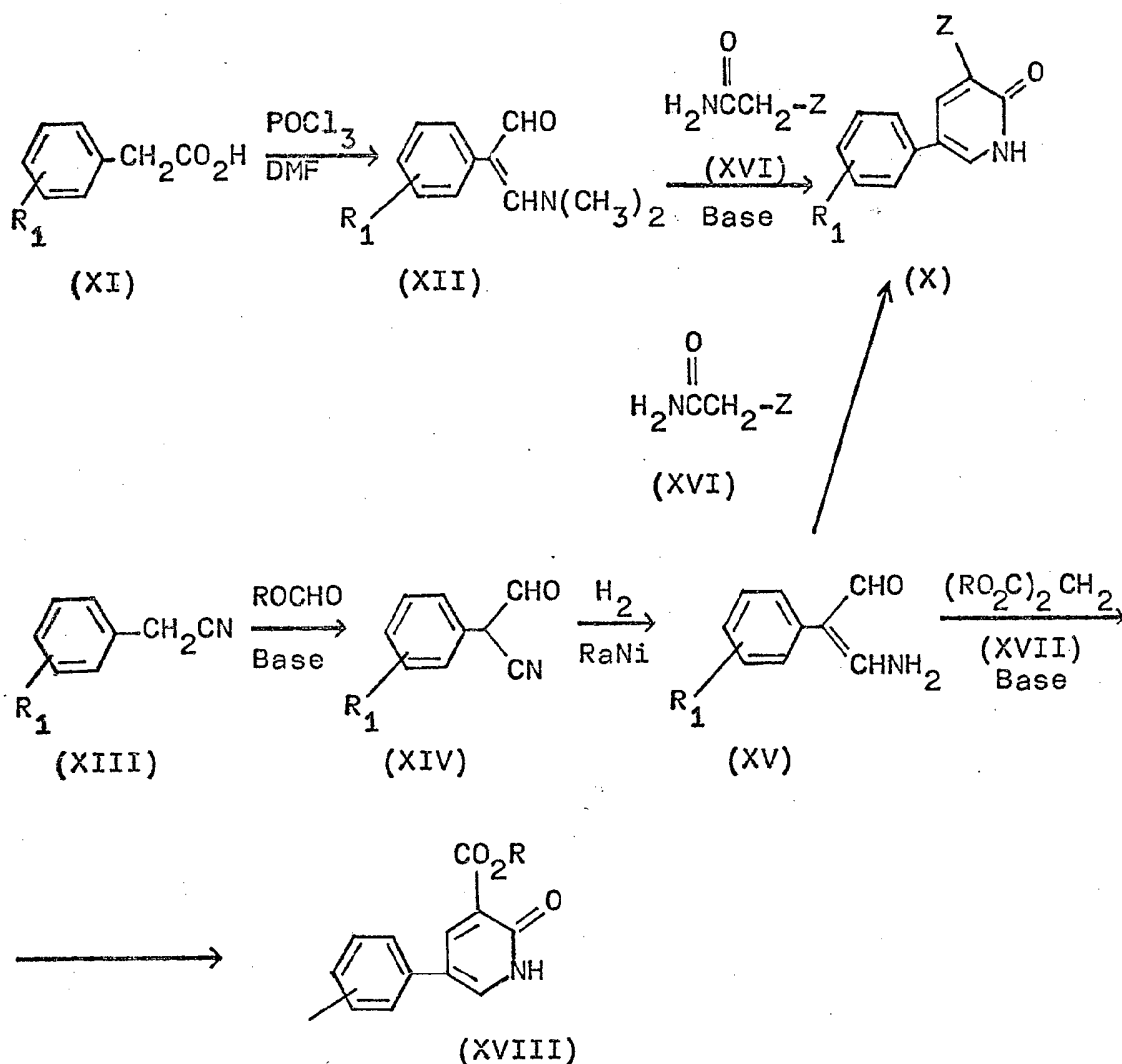
worin R_1 der obigen Definition entspricht. Nach dem obigen Reaktionsschema wird eine entsprechend substituierte 1,2-Dihydro-2-oxo-5-phenyl-3-pyridinecarbonsäure (VIII) in Chinolin 4 bis 24 Stunden lang auf einer Temperatur von 190 bis 235 °C in einer inerten Atmosphäre gehalten, um das entsprechend substituierte 5-Phenyl-2(1H)-pyridinon (IX) zu erzeugen. Durch die Behandlung von (IX) mit Phosphor(V)-oxidchlorid wird das substituierte 2-Chlor-5-phenylpyridin (I) gewonnen.

Die substituierten 1,2-Dihydro-2-oxo-5-phenyl-3-pyridinecarbonsäuren (VIII) können zweckmäßig durch Hydrolyse einer Verbindung der Formel (X)



worin R_1 die oben erläuterte Bedeutung hat und Z eine Gruppe ist, die durch Hydrolyse in eine Carboxylgruppe wie Cyano, Alkoxycarbonyl Carbamoyl, Thiocarbamoyl oder dergleichen umgewandelt werden kann, hergestellt werden.

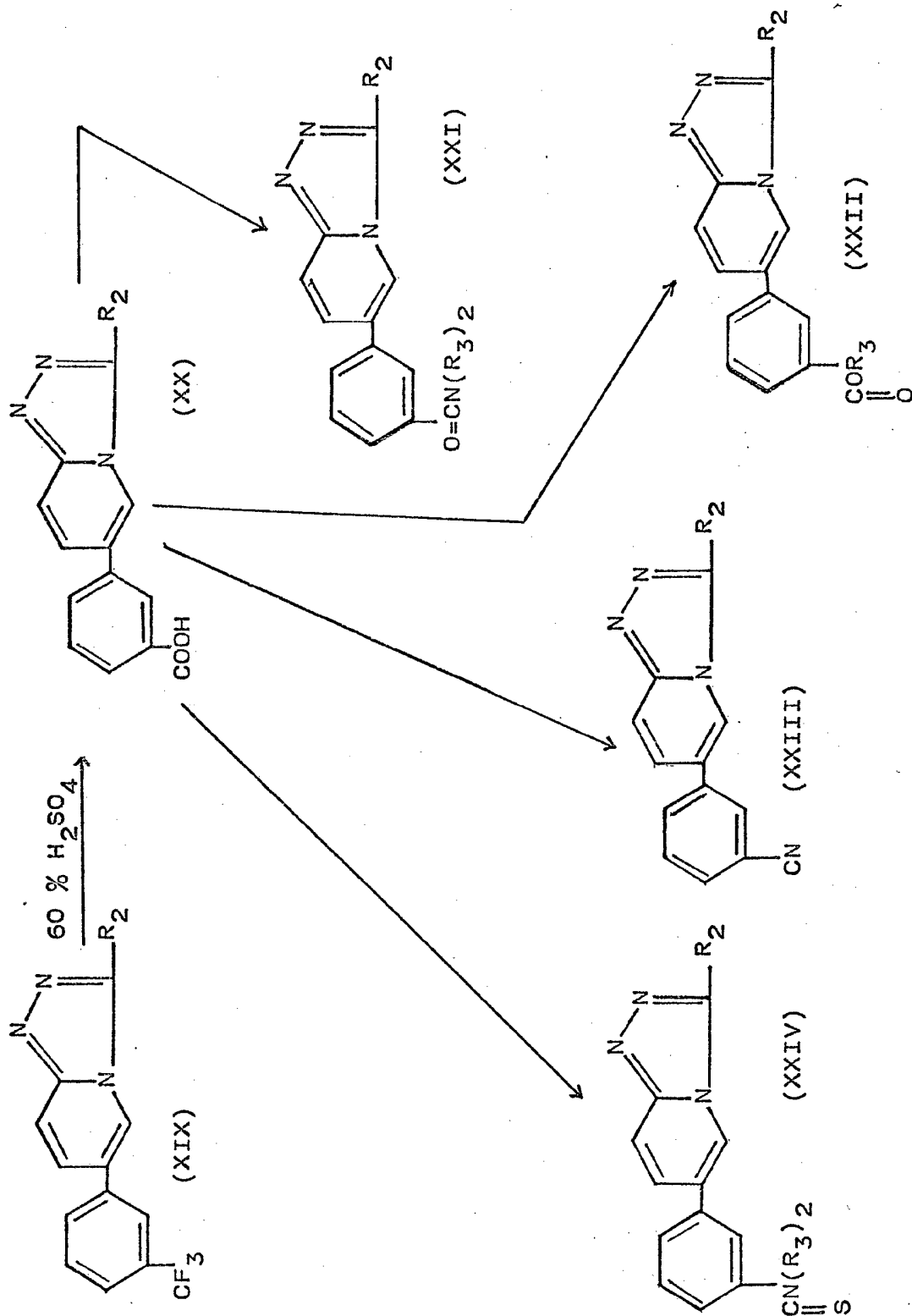
Die Verbindungen der Formel (X) lassen sich leicht nach dem folgenden Schema herstellen:



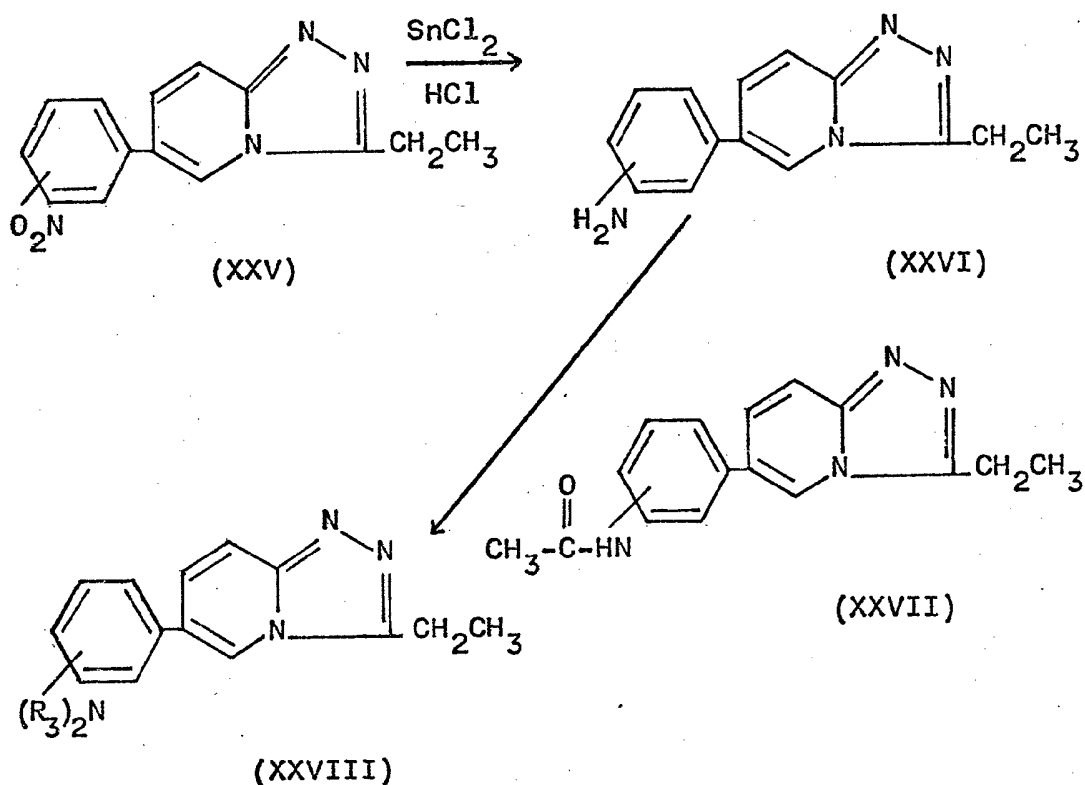
worin R_1 und Z die oben erläuterte Bedeutung haben und R eine niedere Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen ist. Nach dem obigen Schema können die substituierten 3-(Dimethylamino)-2-phenyl-2-propenale (XII) mit einer aktivierten Methylenverbindung der Formel (XVI) mit oder ohne Alkalial-

koxidkatalysator wie Natriummethoxid, Natriumäthoxid oder einer organischen Base wie Pyridin, Piperidin oder Triäthylamin zur Gewinnung der Verbindungen der Formel (X) kondensiert werden. Als Beispiele für aktive Methylenverbindungen der Formel (XVI) können Cyanoacetamid, Malonamid, Methylmalonomat, Äthylmalonomat, Malonaminsäure oder 2-(N,N-Dimethylthiocarbamoyl)acetamid genannt werden. Diese gleichen aktiven Methylen-derivate der Formel (XVI) können mit den substituierten 3-Amino-2-phenyl-2-propenalen der Struktur (XV) in einer identischen Weise zur Erzeugung der Verbindungen der Formel (X) kondensiert werden. Außerdem können die Verbindungen (XV) mit Dialkylmalonaten wie Dimethylmalonat oder Diäthylmalonat kondensiert werden, um vor allem die niederen Alkyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-phenyl-3-pyridincarboxylate (XVIII) zu gewinnen. Die 3-(Dimethylamino)-2-phenyl-2-propenale (XII) werden am besten aus einer entsprechend substituierten Phenylelessigsäure (XI) und Dimethylformamid-Phosphor(V)-oxidchlorid hergestellt. Die 3-Amino-2-phenyl-2-propenale (XV) können von einem substituierten Phenylacetonitril durch einleitende Formylierung mit einem Alkylformiat und einer Base und anschließende Reduktion mit Wasserstoff unter Verwendung eines Raney-Nickel-Katalysators gewonnen werden. Wenn auch viele der erfindungsgemäßen 3-Alkyl-6-phenyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine auf gleiche einfache Weise unter Verwendung entweder der substituierten Phenylelessigsäuren (XI) oder der Phenylacetonitrile (XIII) als Ausgangsstoffe hergestellt werden können, so kann es doch manchmal besser sein, die Verfahrensweise zu wählen, die für die chemischen Eigenschaften des Substituenten R_1 am günstigsten ist.

Es ist auch möglich, verschiedene Mitglieder der in der Erfindung beschriebenen 3-Alkyl-6-phenyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine von anderen substituierten 3-Alkyl-6-phenyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridinen herzustellen, statt von einem besonderen Ausgangsmaterial auszugehen, wie in der folgenden Darstellung gezeigt wird:



worin R_3 eine Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen ist. Nach dem oben angeführten Schema kann 3-Methyl-6- $\overline{\text{3}}$ -(trifluormethyl)phenyl-1,2,4-triazolo $\overline{\text{4}}$,3- $\overline{\text{a}}$ pyridin (XIX) ($R_2 = \text{CH}_3$) zu der Carbonsäure (XX) hydrolysiert werden, die ihrerseits mit Hilfe von Standardmethoden in die Derivate (XXI - XXIV) umgewandelt werden kann. Zu beachten sind auch die folgenden Transformationen, die zur Herstellung anderer erfindungsgemäßer Derivate eingesetzt werden können.



worin R_3 aus einer Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen ausgewählt ist und R_3 gleich oder unterschiedlich sein kann. Nach dem obigen Schema kann 3-Äthyl-6-(4-nitrophenyl)-1,2,4-triazolo $\overline{\text{4}}$,3- $\overline{\text{a}}$ pyridin (XXV) mit einem Mittel behandelt werden, das die Nitrogruppe reduzieren kann, d.h. Zinn (II)-chlorid in Chlorwasserstoffsäure, um 3-Äthyl-6-(4-aminophenyl)-1,2,4-triazolo $\overline{\text{4}}$,3- $\overline{\text{a}}$ pyridin (XXVI) zu gewinnen, das mit Hilfe von Standardmethoden in die Derivate (XXVII) und (XXVIII) umgewandelt werden kann.

Die neuartigen erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen bei nicht-toxischen Dosen eine auf das Zentralnervensystem wirkende Aktivität und sind daher als angstlösende Mittel von Nutzen. Das heißt, daß sie bestimmte Reaktionen bei Standardtests mit Labortieren auslösen, die bekanntermaßen mit der Behebung von Angstzuständen bei Menschen übereinstimmen.

Die angstlösenden Eigenschaften der neuartigen erfindungsgemäßen Verbindungen wurden bei einem Test nachgewiesen, der die angstlösende Aktivität durch Messung des durch die Verabreichung von Pentylentetrazol erzielten Konvulsions-schutzes zeigt. Einzelne oder abgestufte Dosismengen der Testverbindungen wurden oral oder intraperitoneal in einem 2 %igen Stärkevehikulum an Gruppen von mindestens 4 Ratten verabreicht. Nach 30 oder 60 Minuten wurden die Ratten intravenös mit Pentylentetrazol in einer Menge von 23 mg/kg Körpergewicht behandelt. Von dieser Dosis wird angenommen, daß sie bei 99 % der ungeschützten Ratten Anfälle klonischer Zuckkrämpfe hervorruft. Die Testverbindungen werden als aktiv beurteilt, wenn sie 50 % oder mehr der Ratten gegen klonische Zuckkrämpfe schützen. Es wurde berichtet R.T. Hill und D.H. Tedeschi, "Animal Testing and Screening Procedures in Evaluating Psychotropic Drugs" (Tierversuchs- und Auswahlverfahren zur Beurteilung psychotropischer Arzneimittel) in "An Introduction to Psychopharmacology" (Einführung in die Psychopharmakologie), Herausgeber R.R. Rech und K.E. Moore, Raven Press, New York, S. 237 - 288 (1971)7, daß ein hoher Übereinstimmungsgrad zwischen dem Antagonismus von Pentylentetrazol-Zuckkrämpfen bei Ratten und den angstlösenden Wirkungen bei höheren warmblütigen Tieren besteht. Von den folgenden erfindungsgemäßen repräsentativen Verbindungen wurde nachgewiesen, daß sie bei den oben beschriebenen Tests anxiolytische Wirksamkeit besitzen.

6-Phenyl-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

6-(4-Chlorphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

6-(3-Fluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

6- $\sqrt{3}$ -(Trifluormethyl)phenyl $\sqrt{7}$ -3-methyl-1,2,4-triazolo $\sqrt{4,3-a}$ -pyridin.

Ein anderer Versuch, der zur Bestätigung der angstlösenden Wirksamkeit durchgeführt wurde, ist eine von J.R. Vogel, B. Beer und D.E. Clody "A Simple and Reliable Conflict Procedure for Testing Anti-Anxiety Agents" (Eine einfache und zuverlässige Konfliktmethode zur Prüfung von Anxiolytika), Psychopharmacologia, 21, 1-7 (1971) beschriebene nicht-konditionierte passive Vermeidungsmethode. Bei Ratten wird eine Konfliktsituation durch eine Modifikation dieser Methode induziert.

Gruppen von 6 jungen Wistar-Ratten mit einem Gewicht von je 200 bis 240 g erhielten 48 Stunden lang kein Wasser und 24 Stunden lang kein Futter. Die Testverbindungen wurden oral oder intraperitoneal in einzelnen oder abgestuften Dosen in einem 2 %igen Stärkevehikel, das 0,5 Vol.%/Vol. Polyäthylenglycol und einen Tropfen Polysorbat 80 enthielt, suspendiert verabreicht. Kontrolltiere erhielten nur das Vehikel. Nach 30 oder 60 Minuten wurde jede Ratte in eine getrennte schwarze Plexiglaskammer gesetzt. Eine 10 %ige Dextroselösung stand nach Belieben an einem in der Rückseite der Kammer befindlichen Hahn zur Verfügung. Zwischen dem Gitterboden aus rostfreiem Stahl und dem Hahn floß ein pulsierender Schockgleichstrom von 60 Hz und 0,3 Milliampere. Nach 20 Sekunden Trinken ohne Schock begann ein wechselnder Zyklus von 5 Sekunden "Schock-AN" und 5 Sekunden "Schock-AUS", der insgesamt 5 Minuten lang fortgesetzt wurde. Die Anzahl der Schocks, die jede Ratte im Laufe der 5 Minuten erhielt, wurde aufgezeichnet und mit der Kontrollgruppe verglichen. Die Testverbindungen werden als aktiv eingestuft, wenn die Schocks, die die Testgruppe erhielt, sich ganz wesentlich von denjenigen der Kontrollgruppe bei dem Mann-Whitney-U-Test unterschieden. Von den folgenden erfin-

dungsgemäßen repräsentativen Verbindungen wurde bei dem oben beschriebenen Versuch nachgewiesen, daß sie angstlösende Aktivität besitzen.

6-(4-Chlorphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

6-(3-Fluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

6-(3-Trifluormethyl)phenyl-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin.

Die neuartigen erfindungsgemäßen Verbindungen haben sich als sehr wertvoll für die Besserung von Angstzuständen bei Säugetieren erwiesen, wenn sie in zwischen etwa 0,1 mg und etwa 20,0 mg/kg Körpergewicht liegenden Mengen pro Tag verabreicht wurden. Eine bevorzugte Mengenfestlegung für optimale Ergebnisse würde zwischen etwa 0,5 mg und etwa 10,0 mg/kg Körpergewicht pro Tag liegen. Solche Dosiseinheiten werden so angewandt, daß eine Gesamtmenge von etwa 35 bis etwa 700 mg aktive Verbindung für ein Versuchsobjekt von etwa 70 kg Körpergewicht im Laufe von 24 Stunden verabreicht wird. Diese Dosiseinteilung kann so festgelegt werden, daß die optimale therapeutische Wirkung erzielt wird. Beispielsweise können verschiedene einzelne Dosen täglich verabreicht werden, oder die Dosis kann anteilsmäßig reduziert werden, wie es sich aus den Erfordernissen der therapeutischen Situation ergibt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise oral verabreicht, können aber auch in jeder geeigneten Weise z.B. auf intravenösem, intramuskulärem oder subkutanem Wege verabreicht werden.

Erfindungsgemäße Zusammensetzungen, die die erforderliche Klarheit, Stabilität und Anpassungsfähigkeit für die parenterale Anwendung haben, können durch Auflösen von 0,10 Masse% aktiver Verbindung in einem aus einem mehrwertigen aliphatischen Alkohol bestehenden Vehikel oder Gemischen davon gewonnen werden. Besonders geeignet sind Glycerin, Propylenglycol und Polyäthylenglycole. Die Polyäthylenglycole bestehen aus einem Gemisch nicht-flüchtiger, normaler-

weise flüssiger Polyäthylenglycole, die sowohl in Wasser als auch in organischen Flüssigkeiten löslich sind und relative Molekülmassen von etwa 200 bis 1500 besitzen. Wenn auch die Menge der in dem oben genannten Vehikel gelösten aktiven Verbindung zwischen 0,10 und 10,0 Masse% betragen kann, bevorzugt man doch die aktive Verbindung in einer Menge von etwa 3,0 bis etwa 9,0 Masse%. Obgleich verschiedene Gemische der oben genannten nicht-flüchtigen Polyäthylenglycole verwendet werden können, ist es doch besser, ein Gemisch mit einer durchschnittlichen relativen Molekülmasse von etwa 200 bis etwa 400 zu verwenden.

Außer der aktiven Verbindung können die parenteralen Lösungen auch verschiedene Konservierungsmittel zur Verhütung von Kontamination durch Bakterien oder Fungi enthalten. Die für diesen Zweck geeigneten Konservierungsmittel umfassen zum Beispiel Myristyl- γ -Picoliniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Phenäthylalkohol, p-Chlorphenyl- α -glycerinäther, Methyl- und Propylparabene und Thimerosal. Aus praktischen Gründen ist auch die Anwendung von Oxydationsschutzmitteln zweckmäßig. Geeignete Oxydationsschutzmittel sind beispielsweise Natriumhydrogensulfit, Natriumdisulfit und Natriumformaldehydsulfoxylat. Im allgemeinen wird das Oxydationsschutzmittel in Konzentrationen von etwa 0,05 bis etwa 0,2 % verwendet.

Für intramuskuläre Injektion wird die aktive Verbindung in einer bevorzugten Konzentration von 0,25 bis 0,50 mg/ml fertige Zusammensetzungen verwendet. Die neuartigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind gleichfalls für die intravenöse Verabreichung geeignet, wenn sie mit Wasser oder für die intravenöse Therapie verwendeten Verdünnungsmitteln wie isotonischer Glucose in entsprechenden Mengen verdünnt werden. Für die intravenöse Anwendung sind Anfangskonzentrationen von nur etwa 0,05 bis 0,25 mg/ml Wirkstoff zufriedenstellend.

Die erfindungsgemäßen aktiven Verbindungen können oral verabreicht werden, zum Beispiel mit einem inerten Verdünnungsmittel oder mit einem assimilierbaren eßbaren Trägermittel, oder sie können in einer weich- oder hartschaligen Gelatinekapsel enthalten sein, oder sie können zu Tabletten gepreßt werden, oder sie können direkt mit der Nahrung verabreicht werden. Für die orale therapeutische Verabreichung können die aktiven Verbindungen mit Vehikeln vereinigt und in Form von Tabletten, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirupen, Oblaten, und dergleichen verwendet werden. Solche Zusammensetzungen und Präparate sollten mindestens 0,1 % aktive Verbindung enthalten. Der Prozentanteil der Zusammensetzungen und Präparate kann natürlich variiert werden und kann normalerweise zwischen etwa 2 und etwa 60 Masse% der Einheit betragen. Die Menge aktiver Verbindung in solchen therapeutisch nützlichen Zusammensetzungen beträgt so viel, daß eine geeignete Dosierung erzielt wird.

Die Tabletten, Pastillen, Pillen, Kapseln und dergleichen können auch folgende Stoffe enthalten: Ein Bindemittel wie Tragantgummi, Akaziengummi, Maisstärke oder Gelatine; Excipienten wie Calciumhydrogenphosphat; ein Desintegrationsmittel wie Maisstärke, Kartoffelstärke, Alginsäure und dergleichen; ein Schmiermittel wie Magnesiumstearat; und ein Süßstoff wie Saccharose, Lactose oder Saccharin kann zugesetzt werden, ebenso ein Geschmacksmittel wie Pfefferminz, Wintergrünöl, oder Kirscharomastoff. Wenn die Dosiseinheitsform eine Kapsel ist, kann sie außer den oben genannten Stoffen einen flüssigen Träger wie ein Fettöl enthalten. Verschiedene andere Stoffe können als Überzüge oder zur anderweitigen Modifizierung der physikalischen Form der Dosiseinheit vorhanden sein. Beispielsweise können Tabletten, Pillen oder Kapseln mit Schellack, Zucker oder beiden umhüllt sein. Ein Sirup oder Elixier kann die aktive Verbindung, Saccharose als Süßstoff, Methyl- und Propylparabene als Konservierungsmittel, einen Farbstoff

und Aromastoff wie Kirsch- oder Orangenaroma enthalten. Natürlich sollte jedes für die Herstellung irgendeiner Dosis-einheitsform verwendete Material pharmazeutisch rein und in den verwendeten Mengen im wesentlichen ungiftig sein.

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird ausführlicher in Verbindung mit den folgenden spezifischen Beispielen beschrieben.

Beispiel 1:

2-(4-Chlorphenyl)-3-(dimethylamino)-2-propenal

Zu einer Aufschlammung von Vilsmeier-Reagens (hergestellt aus einem gerührten Gemisch von 92,0 g Phosphor(V)-oxidchlorid und 73,0 g N,N-Dimethylformamid bei einer unter 10 °C liegenden Temperatur) werden 34,12 g 4-Chlorphenyl-essigsäure gegeben. Dieses Gemisch wird 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt, dann auf 70 bis 80 °C erhitzt, wobei das Gemisch während dieses Zeitraumes schaumig wird. Das Gemisch wird 5,5 Stunden lang auf 70 bis 80 °C gehalten, dann zum Abkühlen stehen gelassen. Das abgekühlte Gemisch wird langsam auf gestoßenes Eis gegossen, und es wird von Zeit zu Zeit Eis zugegeben, um die Temperatur des Gemischs während der portionsweisen Zugabe von Kaliumcarbonat und bis ein pH-Wert von 10 erzielt ist, unter 15 °C zu halten. Dann werden 150 ml Toluol zugesetzt und das Gemisch wird eine Stunde lang auf einem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen trennen sich die Schichten, und die wäßrige Schicht wird mit weiteren 100 ml Toluol extrahiert. Die organischen Schichten werden zusammen genommen, gründlich mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, um einen gelben Feststoff zu gewinnen. Der Feststoff wird aus Hexan rekristallisiert, so daß 27,3 g des im Beispiel angeführten Produk-

tes in Form eines gelbbraunen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 121 bis 124 °C gewonnen werden.

Beispiel 2:

3-(Dimethylamino)-2-phenyl-2-propenal

In der in Beispiel 1 beschriebenen Weise werden 91,12 g Phenylelessigsäure mit Vilsmeier-Reagens zur Gewinnung von 45,0 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines gelben Feststoffes, Schmelzpunkt 48 bis 51 °C, umgesetzt.

Beispiel 3:

3-(Dimethylamino)-2-(3-fluorphenyl)-2-propenal

In der in Beispiel 1 beschriebenen Weise werden 102,5 g 3-Fluorphenylelessigsäure mit Vilsmeier-Reagens zur Gewinnung von 90,0 g des im Beispiel angeführten Produktes in Form gelber Prismen, Schmelzpunkt 42 bis 43,5 °C, umgesetzt.

Beispiel 4:

3-(Dimethylamino)-2-(3-(trifluormethyl)phenyl)-2-propenal

In der in Beispiel 1 beschriebenen Weise werden 123,0 g 3-(Trifluormethyl)phenylelessigsäure mit Vilsmeier-Reagens zur Gewinnung von 89,5 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines gelbbraunen Feststoffes, Schmelzpunkt 128,5 bis 131,5 °C, umgesetzt.

Beispiel 5:2-(2-Chlorphenyl)-3-(dimethylamino)-2-propenal

In der in Beispiel 1 beschriebenen Weise werden 126,5 g 2-Chlorphenylelessigsäure mit Vilsmeier-Reagens zur Gewinnung von 102,1 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines gelben Feststoffes, Schmelzpunkt 86,5 bis 88,5 °C, umgesetzt.

Zusätzliche Verbindungen, die in einer ähnlichen wie der für die vorstehenden Beispiele beschriebenen Weise hergestellt werden können, sind:

3-(Dimethylamino)-2-(4-fluorphenyl)-2-propenal
3-(Dimethylamino)-2-(2-fluorphenyl)-2-propenal
2-(3-Chlorphenyl)-3-(dimethylamino)-2-propenal
2-(4-Bromphenyl)-3-(dimethylamino)-2-propenal
3-(Dimethylamino)-2- $\sqrt{2}$ -(trifluormethyl)phenyl $\sqrt{2}$ -2-propenal
3-(Dimethylamino)-2-(3-nitrophenyl)-2-propenal
3-(Dimethylamino)-2-(4-nitrophenyl)-2-propenal
3-(Dimethylamino)-2-(3-methylphenyl)-2-propenal

Beispiel 6:5-(4-Chlorphenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridincarbonitril

Zu einer Lösung von 37,6 g Natriummethoxid in 650 ml Methanol werden 29,24 g Cyanoacetamid und anschließend 26,1 g 2-(4-Chlorphenyl)-3-(dimethylamino)-2-propenal gegeben. Die entstandene Lösung wird 16 Stunden lang unter Rückflußtemperatur gekocht, um einen gelben Feststoff abzutrennen. Anschließend werden 50 ml Eisessig zugesetzt, und das Gemisch wird mit Wasser verdünnt, wodurch sich ein neuer gelber Feststoff abtrennt. Dieser Feststoff wird mit Hilfe der Filtration gesammelt und mit Wasser gewaschen, so daß 60,5 g des im Beispiel genannten Produktes, Schmelzpunkt 285 bis 290 °C, gewonnen werden.

Beispiel 7:1,2-Dihydro-5-(3-fluorphenyl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril

In der in Beispiel 6 beschriebenen Weise wird eine Lösung von 41,6 g Natriummethoxid und 32,3 g Cyanoacetamid in 750 ml Methanol mit 74,2 g 3-(Dimethylamino)-2-(3-fluorphenyl)-2-propenal zur Gewinnung von 62,0 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines cremefarbenen Feststoffes, Schmelzpunkt 261 bis 266 °C, umgesetzt.

Beispiel 8:1,2-Dihydro-2-oxo-5-phenyl-3-pyridincarbonitril

In der in Beispiel 6 beschriebenen Weise wird eine Lösung von 28,5 g Natriummethoxid und 22,2 g Cyanoacetamid in 500 ml Methanol 16 Stunden lang unter Rückfluß mit 42,0 g 3-(Dimethylamino)-2-phenyl-2-propenal zur Gewinnung von 12,5 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines gelben amorphen Feststoffes gekocht.

Beispiel 10:1,2-Dihydro-2-oxo-5-(3-trifluormethyl)phenyl-3-pyridincarbonitril

In der in Beispiel 6 beschriebenen Weise wird eine Lösung von 36,7 g Natriummethoxid und 28,2 g Cyanoacetamid in 650 ml Methanol 16 Stunden lang mit 71,5 g 3-(Dimethylamino)-2-(3-trifluormethyl)phenyl-2-propenal zur Gewinnung von 61,8 g des im Beispiel genannten Produktes in Form von farblosen Kristallen, Schmelzpunkt 242 bis 246 °C, unter Rückfluß gekocht.

Beispiel 11:5-(2-Chlorphenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridincarbonitril

In der in Beispiel 6 beschriebenen Weise wird eine Lösung von 48,6 g Natriummethoxid und 42,0 g Cyanoacetamid in 1000 ml Methanol und 93,6 g 2-(2-Chlorphenyl)-3-(dimethylamino)-2-propenal 16 Stunden lang unter Rückfluß zur Gewinnung von 30,0 g gelbbraunen Feststoffes gekocht. Der Feststoff wird aus Äthanol zur Gewinnung des im Beispiel genannten Produktes in Form von weißen Nadeln, Schmelzpunkt 252 bis 254 °C, rekristallisiert.

Weitere Verbindungen, die in einer ähnlichen Weise wie der in den vorstehenden Beispielen beschriebenen hergestellt werden können, sind:

1,2-Dihydro-5-(4-fluorphenyl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril
1,2-Dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril
5-(3-Chlorphenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridincarbonitril
5-(4-Bromphenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridincarbonitril
1,2-Dihydro-2-oxo-5-[2-(trifluormethyl)phenyl]-3-pyridincarbonitril
1,2-Dihydro-2-oxo-5-(3-nitrophenyl)-3-pyridincarbonitril
1,2-Dihydro-2-oxo-5-(4-nitrophenyl)-3-pyridincarbonitril

Beispiel 12:5-(4-Chlorphenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridincarbonsäure

Eine Lösung von 10,6 g 5-(4-Chlorphenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridincarbonitril in 200 ml 80 %iger Schwefelsäure wird 6 Stunden lang bei Rückflußtemperatur gekocht. Die Lösung wird gekühlt und auf Eis gegossen, wodurch sich ein weißer Feststoff abtrennt. Der Feststoff wird mit Hilfe der Filtration gesammelt und mit Wasser gewaschen, so daß 9,3 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines

weißen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 295 °C gewonnen werden.

Beispiel 13:

1,2-Dihydro-5-(3-fluorphenyl)-2-oxo-3-pyridincarbonsäure

In der in Beispiel 12 beschriebenen Weise wird eine Lösung von 59,65 g 1,2-Dihydro-5-(3-fluorphenyl)-2-oxo-3-pyridin-carbonitril in 1500 ml 80 %iger Schwefelsäure 6 Stunden lang bei Rückflußtemperatur zur Gewinnung von 51,65 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines grauen Feststoffes gekocht.

Beispiel 14:

1,2-Dihydro-2-oxo-5-(3-methylphenyl)-3-pyridincarbonsäure

In der in Beispiel 12 beschriebenen Weise wird eine Lösung von 10,1 g 1,2-Dihydro-2-oxo-5-(3-methylphenyl)-3-pyridin-carbonitril in 150 ml 80 %iger Schwefelsäure 8 Stunden lang bei Rückflußtemperatur zur Gewinnung von 5,0 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines grauen Feststoffes gekocht.

Beispiel 15:

1,2-Dihydro-2-oxo-5-phenyl-3-pyridincarbonsäure

In der in Beispiel 12 beschriebenen Weise wird eine Lösung von 12,5 g 1,2-Dihydro-2-oxo-5-phenyl-3-pyridincarbonitril in 100 ml 65 %iger Schwefelsäure 4 Stunden lang bei Rückflußtemperatur gekocht. Beim Abkühlen trennen sich gelbe Kristalle ab. Das Gemisch wird in Wasser gegossen, und das rohe Produkt wird mit Hilfe der Filtration und Waschen mit Wasser isoliert. Das Produkt wird in 5 %igem wäßrigem Natriumhydroxid gelöst, durch Diatomeenerde filtriert und dann

mit Chlorwasserstoffsäure zum Ausfällen eines weißen Feststoffes erneut angesäuert. Der Feststoff wird mit Hilfe der Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, so daß 10,9 g des im Beispiel genannten Produktes mit einem Schmelzpunkt von 296 °C (Zersetzung) gewonnen werden.

Die folgenden Verbindungen können gleichfalls in einer ähnlichen Weise, wie der in Beispiel 12 beschriebenen, gewonnen werden.

1,2-Dihydro-5-(4-fluorphenyl)-2-oxo-3-pyridincarbonsäure
1,2-Dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2-oxo-3-pyridincarbonsäure
5-(3-Chlorphenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridincarbonsäure
5-(4-Bromphenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridincarbonsäure
1,2-Dihydro-5-(3-nitrophenyl)-2-oxo-3-pyridincarbonsäure
1,2-Dihydro-5-(4-nitrophenyl)-2-oxo-3-pyridincarbonsäure

Beispiel 16:

1,2-Dihydro-2-oxo-5-phenyl-3-pyridincarbonsäure

Ein Gemisch von 25,49 g 3-Amino-2-phenyl-2-propenal und 27,32 g Dimethylmalonat wird mit 18,36 g Natriummethoxid in einem Liter Methanol umgesetzt. Die Lösung wird 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 3 Stunden lang bei Rückflußtemperatur gekocht. Das gewonnene Gemisch wird gekühlt und zum Sammeln des Präzipitats filtriert. Der Feststoff wird in Wasser suspendiert und mit 10 %iger wäßriger Chlorwasserstoffsäure zur Gewinnung eines weißen Feststoffes angesäuert. Der Feststoff wird gesammelt und mit Wasser und anschließend Äthanol gewaschen, so daß 18,0 g Methyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-phenyl-3-pyridincarboxylat gewonnen werden. Der Ester wird durch 2,5-stündiges Kochen bei Rückflußtemperatur in Gegenwart konzentrierter Chlorwasserstoffsäure zur Gewinnung des im Beispiel genannten Produktes mit einem Schmelzpunkt von 296 °C (Zersetzung) hydrolysiert.

Beispiel 17:1,2-Dihydro-5-(3-methoxyphenyl)-2-oxo-3-pyridincarbonsäure

In der in Beispiel 16 beschriebenen Weise wird ein Gemisch von 3-Amino-2-(3-methoxyphenyl)-2-propenal, Dimethylmalonat und Natriummethoxid in Methanol 3 Stunden lang unter Rückfluß zur Gewinnung von Methyl-1,2-dihydro-5-(3-methoxyphenyl)-2-oxo-3-pyridincarboxylat gekocht.

Ein Gemisch des Esters und konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wird 2,5 Stunden lang zur Gewinnung des im Beispiel angeführten Produktes unter Rückfluß gekocht.

Beispiel 18:1,2-Dihydro-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ -(trifluormethyl)phenyl $\sqrt{3}$ -3-pyridincarbon-säure

Ein Gemisch von 1,32 g 1,2-Dihydro-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ -(trifluormethyl)phenyl $\sqrt{3}$ -3-pyridincarbonitril und 140 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure und Eisessig (Verhältnis 1:1) wird 16 Stunden lang bei Rückflußtemperatur gekocht. Ein weißer Feststoff trennt sich ab, der mit Hilfe der Filtration gesammelt und mit Wasser und Äthanol gewaschen wird, so daß 1,05 g des im Beispiel genannten Produktes mit einem Schmelzpunkt von 295 bis 298 °C (Zersetzung) gewonnen werden.

Beispiel 19:5-(2-Chlorphenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridincarbonsäure

Ein Gemisch von 19,0 g 5-(2-Chlorphenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridincarbonitril sowie konzentrierter Chlorwasserstoffsäure und Eisessig (Verhältnis 1:1) wird 16 Stunden lang bei Rückflußtemperatur gekocht. Es trennt sich ein

gelber Feststoff ab, der mit Hilfe der Filtration gesammelt und mit Wasser gewaschen wird, so daß 18,4 g des im Beispiel angeführten Produktes in Form gelber Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 299 bis 303 °C gewonnen werden.

Weitere Verbindungen, die in einer ähnlichen Weise wie der in den vorstehenden Beispielen beschriebenen hergestellt werden können, sind:

1,2-Dihydro-5-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-3-pyridincarbonsäure

1,2-Dihydro-5-(4-methylphenyl)-2-oxo-3-pyridincarbonsäure

1,2-Dihydro-5-(2-methylphenyl)-2-oxo-3-pyridincarbonsäure

1,2-Dihydro-5-(3-methylphenyl)-2-oxo-3-pyridincarbonsäure

1,2-Dihydro-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ -(trifluormethyl)phenyl-3-pyridin-carbonsäure

1,2-Dihydro-2-oxo-5- $\sqrt{4}$ -(trifluormethyl)phenyl-3-pyridin-carbonsäure

Beispiel 20:

5-(4-Chlorphenyl)-2(1H)-pyridinon

Ein Gemisch von 40,0 g 5-(4-Chlorphenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridincarbonsäure (nach der Beschreibung in Beispiel 12 hergestellt) und 120 ml Chinolin wird 4 Stunden lang bei Rückflußtemperatur gekocht. Das Gemisch wird gekühlt und filtriert. Der Feststoff wird mit Äther gewaschen und anschließend in Chloroform gelöst. Die Chloroformlösung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Das Filtrat wird eingeengt und mit Hexan verdünnt, so daß 22,0 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines gelbbraunen Feststoffes gewonnen werden. Der Feststoff wird aus Chloroform-Hexan rekristallisiert und ergibt gelbbraune Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 183 bis 185,5 °C.

Beispiel 21:5-(3-Fluorphenyl)-2(1H)-pyridinon

In der in Beispiel 20 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 47,5 g 1,2-Dihydro-5-(3-fluorphenyl)-2-oxo-3-pyridincarbonsäure und 200 ml Chinolin 17,15 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines gelbbraunen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 171 bis 176 °C.

Beispiel 22:5-Phenyl-2(1H)-pyridinon

In der in Beispiel 20 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 12,4 g 1,2-Dihydro-2-oxo-5-phenyl-3-pyridincarbonsäure (nach der Beschreibung in Beispiel 15 hergestellt) und 50 ml Chinolin 8,8 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines grauen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 173 bis 177 °C.

Beispiel 23:5-(3-Methoxyphenyl)-2(1H)-pyridinon

In der in Beispiel 20 beschriebenen Weise ergibt das Erhitzen von 1,2-Dihydro-5-(3-methoxyphenyl)-2-oxo-3-pyridincarbonsäure in Chinolin das Produkt des Beispiels.

Beispiel 24:5- $\sqrt{3}$ -(Trifluormethyl)phenyl)-2(1H)-pyridinon

In der in Beispiel 20 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 12,45 g 1,2-Dihydro-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ -(trifluormethyl)phenyl)-3-pyridincarbonsäure und 40 ml Chinolin 6,45 g des Produktes des Beispiels in Form von cremefarbenen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 171 bis 176,5 °C.

Beispiel 25:5-(2-Chlorphenyl)-2(1H)-pyridinon

In der in Beispiel 20 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 18,0 g 5-(2-Chlorphenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridin-carbonsäure und 75 ml Chinolin 12,3 g des Produktes des Beispiels in Form gelbbrauner Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 157 bis 160 °C.

Weitere Verbindungen, die in einer ähnlichen Weise wie der oben beschriebenen hergestellt werden können, sind:

5-(4-Fluorphenyl)-2(1H)-pyridinon
5-(2-Fluorphenyl)-2(1H)-pyridinon
5-(3-Chlorphenyl)-2(1H)-pyridinon
5-(4-Bromphenyl)-2(1H)-pyridinon
5-[2-(Trifluormethyl)phenyl]-2(1H)-pyridinon
5-(3-Nitrophenyl)-2(1H)-pyridinon
5-(4-Nitrophenyl)-2(1H)-pyridinon
5-(4-Methoxyphenyl)-2(1H)-pyridinon
5-(4-Methylphenyl)-2(1H)-pyridinon
5-(2-Methylphenyl)-2(1H)-pyridinon
5-(3-Methylphenyl)-2(1H)-pyridinon
5-(4-tert-Butylphenyl)-2(1H)-pyridinon

Beispiel 26:2-Chlor-5-(4-chlorphenyl)pyridin

Ein Gemisch von 22,27 g 5-(4-Chlorphenyl)-2(1H)-pyridinon und 100 ml Phosphor(V)-oxidchlorid wird 16 Stunden lang unter Rückfluß gekocht, abgeschreckt und auf gestoßenes Eis gegossen. Der gebildete Feststoff wird mit Hilfe der Filtration gesammelt und anschließend in Chloroform gelöst. Die Chloroformlösung wird mit Wasser und anschließend mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat gewaschen und danach über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird un-

ter reduziertem Druck verdampft, und es werden 21,1 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines grauen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 113 bis 115 °C gewonnen.

Beispiel 27:

2-Chlor-5-(3-fluorphenyl)pyridin

In der in Beispiel 26 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 14,39 g 5-(3-Fluorphenyl)-2(1H)-pyridinon und Phosphor(V)-oxidchlorid 11,0 g des Produktes des Beispiels in Form eines gelbbraunen Feststoffes.

Beispiel 28:

2-Chlor-5- $\overline{3}$ -(trifluormethyl)phenyl7pyridin

In der in Beispiel 26 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 29,35 g 5- $\overline{3}$ -(Trifluormethyl)phenyl7-2(1H)-pyridinon und Phosphor(V)-oxidchlorid 28,3 g des Produktes des Beispiels in Form hellgelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 40 bis 42 °C.

Beispiel 29:

2-Chlor-5-(2-chlorphenyl)pyridin

In der in Beispiel 26 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 11,8 g 5-(2-Chlorphenyl)-2(1H)-pyridinon und Phosphor(V)-oxidchlorid 11,6 g des Produktes des Beispiels in Form eines cremefarbenen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 103 bis 105,5 °C.

Beispiel 30:2-Chlor-5-(3-methoxyphenyl)pyridin

In der in Beispiel 26 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 5-(3-Methoxyphenyl)-2(1H)-pyridinon und Phosphor(V)-oxidchlorid das Produkt des Beispiels.

Weitere Verbindungen, die in einer der beschriebenen ähnlichen Weise hergestellt werden können, sind:

2-Chlor-5-(4-fluorphenyl)pyridin
2-Chlor-5-(2-fluorphenyl)pyridin
2-Chlor-5-(3-chlorphenyl)pyridin
2-Chlor-5-(4-bromphenyl)pyridin
2-Chlor-5- $\overline{2}$ -(trifluormethyl)phenylpyridin
2-Chlor-5-(3-nitrophenyl)pyridin
2-Chlor-5-(4-nitrophenyl)pyridin
2-Chlor-5-(4-methoxyphenyl)pyridin
2-Chlor-5-(4-methylphenyl)pyridin
2-Chlor-5-(2-methylphenyl)pyridin
2-Chlor-5-(3-methylphenyl)pyridin
2-Chlor-5-(4-tert-butylphenyl)pyridin

Beispiel 31:5-(4-Chlorphenyl)-2-hydrazinopyridin

Ein Gemisch von 21,1 g 2-Chlor-5-(4-chlorphenyl)-pyridin und 19,5 g 95 %igem Hydrazin in 200 ml Pyridin wird 48 Stunden lang bei Rückflußtemperatur gekocht. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, auf ein Eis-Wasser-Gemisch gegossen und filtriert. Der Feststoff wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und luftgetrocknet, so daß 17,0 g des Produktes des Beispiels in Form eines gelbbraunen Feststoffes gewonnen werden.

Beispiel 32:2-Hydrazino-5-phenylpyridin

In der in Beispiel 31 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 4,3 g 2-Chlor-5-phenylpyridin und 95 %igem Hydrazin in Pyridin 2,0 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines gelbbraunen Feststoffes.

Beispiel 33:5-(3-Fluorphenyl)-2-hydrazinopyridin

In der in Beispiel 31 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 11,0 g 2-Chlor-5-(3-fluorphenyl)pyridin und 95 %igem Hydrazin 6,0 g des im Beispiel genannten Produktes in Form gelbbrauner Plättchen.

Beispiel 34:2-Hydrazino-5- $\sqrt{3}$ -(trifluormethyl)phenylpyridin

In der in Beispiel 31 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 5,15 g 2-Chlor-5- $\sqrt{3}$ -trifluormethylphenylpyridin und 95 %igem Hydrazin in Pyridin 3,95 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines gelbbraunen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 84 bis 87 °C.

Beispiel 35:5-(2-Chlorphenyl)-2-hydrazinopyridin

In der in Beispiel 31 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 10,97 g 2-Chlor-5-(2-chlorphenyl)pyridin und 95 %igem Hydrazin in Pyridin 9,43 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines cremefarbenen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 139 bis 140,5 °C.

Beispiel 36:2-Hydrazino-5-(3-methoxyphenyl)pyridin

In der in Beispiel 31 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 2-Chlor-5-(3-methoxyphenyl)pyridin und Hydrazin das Produkt des Beispiels.

Weitere Verbindungen, die in einer der beschriebenen ähnlichen Weise hergestellt werden können, sind:

5-(4-Fluorphenyl)-2-hydrazinopyridin
5-(2-Fluorphenyl)-2-hydrazinopyridin
5-(3-Chlorphenyl)-2-hydrazinopyridin
5-(4-Bromphenyl)-2-hydrazinopyridin
2-Hydrazino-5- $\overline{2}$ -(trifluormethyl)phenyl $\overline{7}$ pyridin
2-Hydrazino-5-(3-nitrophenyl)pyridin
2-Hydrazino-5-(4-nitrophenyl)pyridin
2-Hydrazino-5-(4-methoxyphenyl)pyridin
2-Hydrazino-5-(4-methylphenyl)pyridin
2-Hydrazino-5-(2-methylphenyl)pyridin
2-Hydrazino-5-(3-methylphenyl)pyridin
2-Hydrazino-5-(4-tert-butylphenyl)pyridin

Beispiel 37:6-(4-Chlorphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo $\overline{4}$,3-apyridin

Ein Gemisch von 8,5 g 5-(4-Chlorphenyl)-2-hydrazinopyridin und 80 ml Äthylorthoacetat wird 5 Stunden lang unter Rückfluß gekocht, das Gemisch wird filtriert und der Feststoff mit Hexan gewaschen, wodurch 5,0 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines gelbbraunen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 192 bis 193,5 °C gewonnen werden.

Beispiel 38:6-(3-Fluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

In der in Beispiel 37 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 3,0 g 5-(3-Fluorphenyl)-2-hydrazinopyridin und 30 ml Äthylorthoacetat 2,15 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines gelbbraunen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 179 bis 182 °C.

Beispiel 39:3-Methyl-6-phenyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

In der in Beispiel 37 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 0,85 g 2-Hydrazino-5-phenylpyridin und 10 ml Äthylorthoacetat 0,55 g des im Beispiel genannten Produktes in Form hellgelber Plättchen mit einem Schmelzpunkt von 182 bis 184 °C.

Beispiel 40:3-Methyl-6-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

In der in Beispiel 37 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 1,15 g 2-Hydrazino-5-[3-(trifluormethyl)phenyl]pyridin und 15 ml Äthylorthoacetat 0,507 g des im Beispiel genannten Produktes in Form gelblich-grüner Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 185 bis 187 °C.

Beispiel 41:6-(2-Chlorphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

In der in Beispiel 37 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 1,1 g 5-(2-Chlorphenyl)-2-hydrazinopyridin und 10 ml Äthylorthoacetat 0,9 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines gelbbraunen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 175 bis 177 °C.

Beispiel 42:6-(3-Methoxyphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

In der in Beispiel 37 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 2-Hydrazino-5-(3-methoxyphenyl)pyridin und Äthylorthoacetat das Produkt des Beispiels.

Weitere Verbindungen, die in einer der beschriebenen ähnlichen Weise hergestellt werden können, sind:

6-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin
 6-(2-Fluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin
 6-(3-Chlorphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin
 6-(4-Bromphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin
 6-[2-(Trifluormethyl)phenyl]-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin
 6-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin
 3-Methyl-6-(3-nitrophenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin
 3-Methyl-6-(4-nitrophenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin
 3-Methyl-6-(4-methylphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin
 3-Methyl-6-(2-methylphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin
 3-Methyl-6-(3-methylphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin
 3-Methyl-6-(4-tert-butylphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

Beispiel 43:1,2-Dihydro-2-oxo-5-phenyl-3-pyridincarbonsäure

Eine 8,4-g-Portion von 1,2-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxo-3-pyridincarboxamid (in ähnlicher Weise wie der in Beispiel 9 beschriebenen hergestellt, unter Einsatz von Malonamid anstelle von Cyanacetamid) wird 6 Stunden lang mit 150 ml 80 %iger wäßriger Schwefelsäure erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf gestoßenes Eis gegossen und abgeschreckt, so daß 450 mg des im Beispiel genannten Produktes in Form eines grauen Feststoffes gewonnen werden.

Beispiel 44:Äthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5- $\bar{3}$ -(trifluormethyl)phenyl $\bar{7}$ -3-pyridincarboxylat

Eine Lösung von Natriumäthoxid wird durch Auflösen von 0,92 g Natriummetall in 100 ml Äthanol hergestellt. Dieser Lösung werden 2,9 g Äthylmalonomat und 4,86 g 3-(Dimethylamino)-2- $\bar{3}$ -(trifluormethyl)phenyl $\bar{7}$ -2-propenal zugesetzt. Das entstandene Gemisch wird 12 Stunden lang bei Rückflußtemperatur gekocht und danach zur Entfernung eines gelben Feststoffes filtriert. Der Feststoff wird in Wasser suspendiert, und das Gemisch wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Das Gemisch wird filtriert und der Feststoff in Methylenchlorid gelöst. Die organische Lösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergibt 850 mg des im Beispiel genannten Produktes in Form eines gelben Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 159 bis 160 °C.

Beispiel 45:

1,2-Dihydro-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ -(trifluormethyl)phenyl-3-pyridin-carboxamid

Zu einer Lösung von 1,1 g Malonamid und 1,1 g Natriummethoxid in 50 ml Methanol werden 2,43 g 3-(Dimethylamino)-2- $\sqrt{3}$ -(trifluormethyl)phenyl-2-propenal gegeben. Das entstandene Gemisch wird 12 Stunden lang bei Rückflußtemperatur gekocht. Das Gemisch wird gekühlt, eingeengt und mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert, so daß 800 mg des im Beispiel genannten Produktes in Form eines gelben Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 276,5 bis 278,5 °C gewonnen werden.

Beispiel 46:

α -Formyl-3-(trifluormethyl)benzolacetonitril

Zu einer Aufschlämmung von 30,0 g Natriummethoxid in 1200 ml Toluol und 43,4 g Äthylformiat werden tropfenweise unter Rühren 98,75 g 3-(Trifluormethyl)benzolacetonitril in 75 ml Toluol im Laufe eines Zeitraumes von 10 Minuten gegeben. Die Temperatur des Gemisches steigt auf 35 °C, und das Gemisch wird dick. Das Rühren wird 2 Stunden lang fortgesetzt und danach wird ein Liter Wasser zugegeben. Die wäßrige Schicht wird angesäuert und durch Kratzen bildet sich ein Präzipitat, so daß 85,0 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines weißen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 103 bis 106,5 °C gewonnen werden.

Beispiel 47:

3-Amino-2- $\sqrt{3}$ -(trifluormethyl)phenyl-2-propenal

Vier 21,0-g-Portionen von α -Formyl-3-(trifluormethyl)benzolacetonitril in je 250 ml Äthanol werden in Gegenwart von 40 g Raney-Nickel (Nummer 28) bei einem Druck von 20 psi so

lange hydriert, bis kein Wasserstoff mehr absorbiert wird. Die entstandenen Gemische werden filtriert und die Filtrate zusammengenommen und durch 150 g Tonerde (Woelm, Aktivität II) mit Methylenchlorid-Äthylacetat (Verhältnis 1:1) geleitet. Das entstandene Eluat wird bei reduziertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wird mit Hexan trituriert und ergibt 39,4 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines gelben Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 63 bis 70 °C.

Beispiel 48:

Methyl-1,2-dihydro-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ -(trifluormethyl)phenyl-3-pyridincarboxylat

Zu einer Lösung von 1,5 g Natriummethoxid in 85 ml Methanol werden 2,25 g Dimethylmalonat und 2,93 g 3-Amino-2- $\sqrt{3}$ -(trifluormethyl)phenyl-2-propenal gegeben. Das Gemisch wird 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein gelber Feststoff ausfällt. Das Gemisch wird 2 Stunden lang bei Rückflußtemperatur gekocht, gekühlt und zur Gewinnung eines weißen Feststoffes filtriert. Der Feststoff wird mit Äther gewaschen, in Wasser suspendiert und mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert, so daß 1,75 g des im Beispiel genannten Produktes in Form eines weißen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 195 bis 201 °C gewonnen werden.

Beispiel 49:

α -Formyl-3-methoxybenzolonitril

In der in Beispiel 46 beschriebenen Weise ergibt die Reaktion von 3-Methoxybenzolonitril mit Natriummethoxid und Äthylformiat das Produkt des Beispiels.

Beispiel 50:3-Amino-2-(3-methoxy)phenyl-2-propenal

In der in Beispiel 47 beschriebenen Weise ergibt die Reduktion von α -Formyl-3-methoxybenzolonitril mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel das Produkt des Beispiels.

Beispiel 51:Methyl-1,2-dihydro-5-(3-methoxyphenyl)-2-oxo-3-pyridincarboxylat

In der in Beispiel 48 beschriebenen Weise wird das Produkt von Beispiel 50 mit Dimethylmalonat und Natriummethoxid zur Gewinnung des Produktes des Beispiels umgesetzt.

Beispiel 52:3-Methyl-6- $\overline{3}$ -(trifluormethyl)phenyl $\overline{1}$ -1,2,4-triazolo $\overline{4,3-a}$ pyridin

Ein Gemisch von 2 g 2-Chlor-5- $\overline{3}$ -(trifluormethyl)phenyl $\overline{1}$ pyridin und zwei Äquivalenten Acetylhydrazin in n-Butanol wird 48 Stunden lang unter Rückfluß gekocht, um das Produkt des Beispiels in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 185 bis 187 °C zu gewinnen.

Beispiel 53:3-Äthyl-6- $\overline{3}$ -(trifluormethyl)phenyl $\overline{1}$ -1,2,4-triazolo $\overline{4,3-a}$ pyridin

In der in Beispiel 37 beschriebenen Weise ergibt ein Gemisch von 1,15 g 2-Hydrazino-5- $\overline{3}$ -(trifluormethyl)phenyl $\overline{1}$ pyridin und 15 ml Orthopropionsäureäthylester das Produkt des Beispiels.

Weitere Verbindungen, die in einer der beschriebenen ähnlichen Weise hergestellt werden können, sind:

3-Äthyl-6-(4-fluorphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

3-Äthyl-6-(2-fluorphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

6-(3-Chlorphenyl)-3-äthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

6-(4-Bromphenyl)-3-äthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

3-Äthyl-6-[2-(trifluormethyl)phenyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

3-Äthyl-6-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

3-Äthyl-6-(3-nitrophenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

3-Äthyl-6-(4-nitrophenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

3-Äthyl-6-(4-methylphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

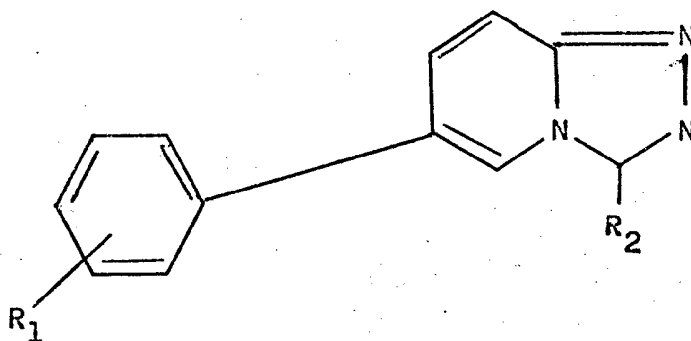
3-Äthyl-6-(2-methylphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

3-Äthyl-6-(3-methylphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

3-Äthyl-6-(4-tert-butylphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

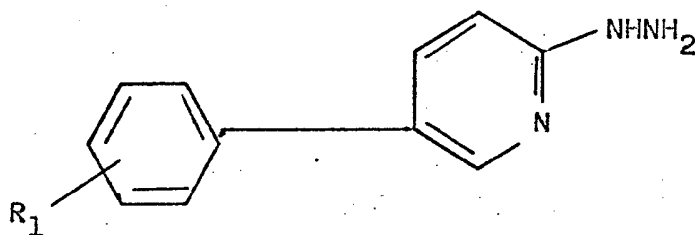
Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel IV:



IV

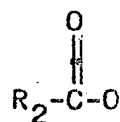
worin R_1 aus der Wasserstoff, niedere Alkyl (C_1-C_4), Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Carboxyl, niedere Alkoxy-carbonyl mit Alkyl bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl, Nitro, Amino, Acetamido, N,N-Dialkylamino, wobei jede Alkylgruppe bis zu 4 Kohlenstoffatomen hat und die Alkylgruppen gleich oder unterschiedlich sind, und niederes Alkoxy (C_1-C_4) umfassenden Gruppe ausgewählt ist, R_2 aus der niederen Alkylgruppe mit (C_1-C_3) ausgewählt ist, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel:



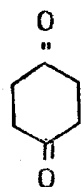
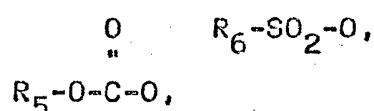
worin R_1 die oben erläuterte Bedeutung hat, mit einer Verbindung mit der Formel III:



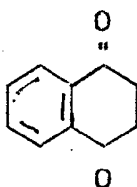
zusammengebracht wird, worin R_2 die oben erläuterte Bedeutung hat und X und Y zusammengekommen werden, so daß sie die Funktionalität bilden, durch die die Reaktion mit der terminalen Aminogruppe in Struktur II und die Zyklisierung zur Gewinnung der zyklischen Produkte IV möglich sind, z.B. eine Carbonsäure, wenn X Sauerstoff und Y Wasserstoff ist, ein Säurehalogenid, wenn X Sauerstoff und Y Halogen ist; ein Amid, wenn X Sauerstoff ist, Y NH_2 , NHR_3 und NR_3R_4 ist und R_3 und R_4 niederes Alkyl ($\text{C}_1\text{-C}_4$) sind; ein N,N-Dialkylamid, wenn X $(\text{OR}_5)_2$ ist, Y NR_3R_4 ist und R_5 eine niedere Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen darstellt; ein Ester, wenn X Sauerstoff ist, Y OR_3 ist und R_3 die oben beschriebene Bedeutung hat; ein Orthoester, wenn X $(\text{OR}_3)_2$ ist, Y OR_3 ist und R_3 die oben erläuterte Bedeutung hat, ein Anhydrid, wenn X Sauerstoff ist und Y



wenn X Sauerstoff ist und Y



N-O

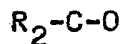


N-O



Ar-S, ArSO_2 ist und R_6 Benzyl, substituiertes Benzyl, niederes Alkyl ($\text{C}_1\text{-C}_6$) ist und Ar Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl und dergleichen ist; ein α -Halogenkarbonsäurechlorid oder -anhydrid, wenn X Sauerstoff ist, Y Ha-

logen oder $\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{R}_2-\text{C}-\text{O} \end{array}$ ist und R_2 R_7 -CH-Halogen ist,



worin R_7 Methyl oder Äthyl ist und das Halogenatom mit Palladium auf Kohle in Gegenwart von Wasserstoff unter einem Druck von 1 bis 2 Atmosphären reduktiv entfernt wird, wobei die Reaktionen bei 25°C bis 200°C über einen Zeitraum von 1 bis 24 Stunden oder so lange durchgeführt werden, daß ein erheblicher Grad an Ringschluß auftreten kann.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß
 6-(4-Chlorphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin,
 6-(3-Fluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin,
 3-Methyl-6-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, 3-Methyl-6-phenyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, 6-(3-Methoxyphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, oder 6-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin hergestellt wird.