



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 297 411 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 471/04 A 61 K 31/535
C 07 D 487/04 A 61 K 31/445
C 07 D 498/04 A 61 K 31/54
C 07 D 513/04 A 61 K 31/55
A 61 K 31/53

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

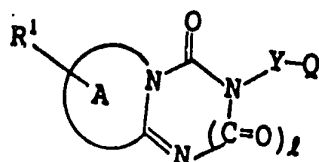
(21)	DD C 07 D / 341 326 2	(22)	05.06.90	(44)	09.01.92
(31)	Hei.1-142397	(32)	05.06.89	(33)	JP
	Hei.1-188617		20.07.89		
	Hei.1-202039		03.08.89		
	Hei.1-310346		29.11.89		

(71) siehe (73)
(72) Watanabe, Yoshifumi; Usui, Hiroyuki; Shibano, Toshiro; Tanaka, Tsuyoshi; Morishima, Yoshiyuki; Yasuoka, Megumi, JP
(73) DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., Tokyo, JP
(74) Reistötter, Kinzebach u. Partner, Patentanwälte, PSF 86 06 49, W - 8000 München 86, DE

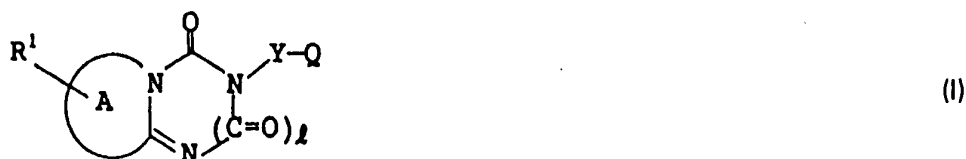
(54) Verfahren zur Herstellung von heterozyklischen Verbindungen

(55) Verfahren; Herstellung; heterocyclische Verbindungen;
Arzneimittel; Medizin;
Serotonin-2-Rezeptor-Antagonismus;
Kreislaufkrankungen; Herzerkrankungen

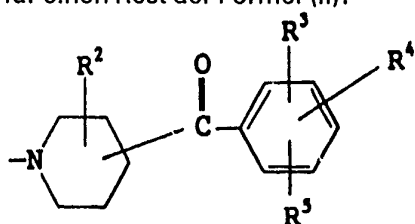
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Verbindungen der Formel (I) und der Salze davon. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen selektive Aktivität als Serotonin-2-Rezeptor-Antagonisten und sind daher in der Medizin brauchbar zur Prevention oder Behandlung von Kreislaufkrankungen, beispielsweise ischemische Herzerkrankungen, zerebrale Gefäßstörungen und periphere Durchblutungsstörungen. Formel (I)



(I)

Patentansprüche:**1. Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Verbindungen der Formel (I):**

worin R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, ausgewählt unter einem Halogenatom, einer Alkoxy-, Alkyl- und Trihalogenmethylgruppe, bedeutet; l für 0 oder 1 steht; der Ring A einen 5- bis 7gliedrigen heterocyclischen Ring bedeutet, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das Bestandteil des Triazin- oder Triazolrings ist, ein oder mehrere Heteroatome, die ausgewählt sind unter einem Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefelatom, und der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann; Y eine substituierte oder unsubstituierte Alkylengruppe mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen bedeutet; und Q für einen Rest der Formel (II):



worin R² ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Alkyl- oder Arylgruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, die ausgewählt sind unter einem Halogenatom, einer Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy- und Trihalogenmethylgruppe, bedeutet; und R³, R⁴ und R⁵, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Alkylgruppe, Alkoxygruppe, alicyclische heterocyclische Gruppe oder Trihalogenmethylgruppe bedeuten, oder eine Gruppe der Formel (III):



steht, worin Ar¹ und Ar², die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Arylgruppe oder eine aromatische heterocyclische Gruppe bedeuten, wovon jede 1 bis 3 Substituenten aufweisen kann, die ausgewählt sind unter einem Halogenatom, einer Hydroxy-, Alkoxy-, Alkyl- und Trihalogenmethylgruppe, und die Salze davon, **dadurch gekennzeichnet**, daß man

(i) eine Verbindung der Formel (VII):



worin R¹, der Ring A und l die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der Formel (VIII):

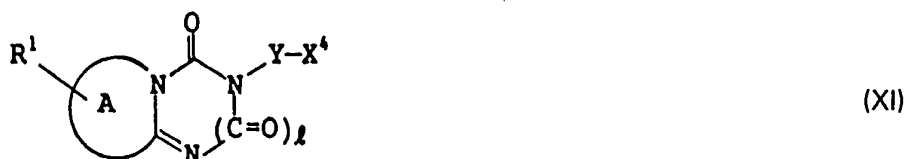


worin Q und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, in Gegenwart eines dehydratisierenden Mittels umgesetzt, oder

(ii) eine Verbindung der Formel (VII) mit einer Verbindung der Formel (IX):



oder einem Salz davon, worin Y und Q die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, und X^3 ein Halogenatom, eine Trifluormethansulfonyloxygruppe, Alkylsulfonyloxygruppe oder Arylsulfonyloxygruppe bedeutet, deren Arylrest durch eine Alkylgruppe, ein Halogenatom oder eine Alkoxygruppe substituiert sein kann, in Gegenwart einer Base umgesetzt, oder (iii) eine Verbindung der Formel (XI):

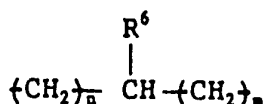


worin R^1 , der Ring A, I und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, und X^4 ein Halogenatom, eine Trifluormethansulfonyloxy-, Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxygruppe bedeutet, deren Arylrest durch eine Alkylgruppe, Alkoxygruppe oder ein Halogenatom substituiert sein kann, mit einer Verbindung der Formel (XII) oder einem Salz davon:



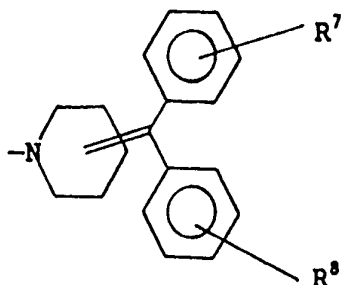
worin Q die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, in Gegenwart einer Base umgesetzt, und falls gewünscht, die so erhaltene freie Base einer Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel (I) erhält, worin I für 0 steht.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel (I) erhält, worin I für 1 steht.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel (I) erhält, worin Y eine Alkylengruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeutet.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel (I) erhält, worin Y für einen Rest der Formel:



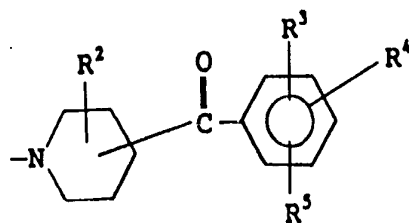
steht, worin R^6 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, die ausgewählt sind unter einem Halogenatom, einer Alkoxy-, Alkyl- und Trihalogenmethylgruppe, bedeutet; und n und m jeweils für 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 stehen.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel (I) erhält, worin Q für einen Rest der Formel:



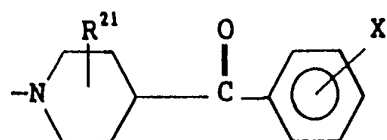
steht, worin R^7 und R^8 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy- oder Trihalogenmethylgruppe bedeuten.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel (I) erhält, worin Q für einen Rest der Formel:



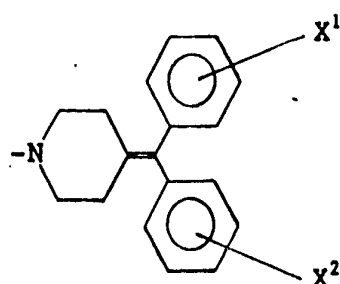
steht, worin R^2 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Alkyl- oder Arylgruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, ausgewählt unter einer Alkyl-, Alkoxy-, Trihalogenmethylgruppe und einem Halogenatom; und R^3 , R^4 und R^5 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, Halogenatom, eine Alkylgruppe, Alkoxygruppe oder alicyclische heterocyclische Gruppe bedeuten.

8. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel (I) erhält, worin der Ring A für Pyrrolidin, Piperidin, Homopiperidin oder Thiazol steht, Y eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und Q für einen Rest der Formel (II') oder (III')



(II')

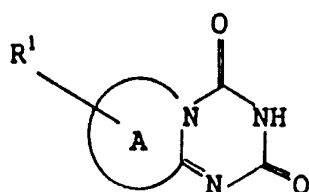
oder



(III')

steht, worin R^{21} ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe bedeutet; X ein Halogenatom bedeutet; und X^1 und X^2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Halogenatom bedeuten.

9. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion oder ein Säureadditionssalz davon erhält.
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere als Serotonin 2-Rezeptor Antagonist und zur Behandlung von Herzerkrankungen, **dadurch gekennzeichnet**, daß man wenigstens eine Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 9 einem geeigneten pharmazeutisch verträglichen Träger einverleiht.
11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (VIIa):



(VIIa)

worin R^1 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, die ausgewählt sind unter einem Halogenatom, einer Alkoxy-, Alkyl- und Trihalogenmethylgruppe, bedeutet; der Ring A einen 5- bis 7gliedrigen heterocyclischen Ring bedeutet, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das Bestandteil des Triazinrings ist, ein oder mehrere Heteroatome aufweisen kann, die ausgewählt sind unter einem Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefelatom, und der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann, wobei der Ring A nicht für Pyridin oder Pyrimidin steht, wenn R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet und der Ring A nicht für Oxazol oder Imidazol steht, wenn R^1 eine Alkylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (X):



worin R^1 und der Ring A die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Phenoxycarbonylisocyanat oder Diphenylimidocarboxylat umgesetzt.

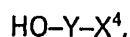
12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (XI):



worin R^1 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, ausgewählt unter einem Halogenatom, einer Alkoxy-, Alkyl- und Trihalogenmethylgruppe, bedeutet; I für 0 oder 1 steht; der Ring A einen 5- bis 7gliedrigen heterocyclischen Ring bedeutet, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das Bestandteil des Triazin- oder Triazolrings ist, ein oder mehrere Heteroatome aufweisen kann, die ausgewählt sind unter einem Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefelatom, und der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann; Y eine substituierte oder unsubstituierte Alkylengruppe mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen bedeutet; und X^4 für ein Halogenatom, eine Trifluormethansulfonyloxy-, Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxygruppe steht, deren Arylrest durch eine Alkylgruppe, Alkoxygruppe oder ein Halogenatom substituiert sein kann, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (VII):



worin R^1 , der Ring A und I die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der Formel:



worin Y und X^4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt, oder eine Verbindung der Formel (XIV):



worin R^1 , Y und I die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Halogenierungsmittel, einem Trifluormethansulfonyloxyhalogenid, Alkylsulfonyloxyhalogenid oder Arylsulfonyloxyhalogenid (insbesondere mit den Chloriden davon), das durch eine Alkylgruppe, Alkoxygruppe oder ein Halogenatom substituiert ist, umgesetzt.

worin R^2 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Alkyl- oder Arylgruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, die ausgewählt sind unter einem Halogenatom, einer Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy- und Trihalogenmethylgruppe, bedeutet; und R^3 , R^4 und R^5 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Alkylgruppe, Alkoxygruppe, alicyclische heterocyclische Gruppe oder Trihalogenmethylgruppe bedeuten, oder eine Gruppe der Formel (III):



steht, worin Ar^1 und Ar^2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Arylgruppe oder eine aromatische heterocyclische Gruppe bedeuten, wovon jede 1 bis 3 Substituenten aufweisen kann, die ausgewählt sind unter einem Halogenatom, einer Hydroxy-, Alkoxy-, Alkyl- und Trihalogenmethylgruppe, und die Salze davon.

Gegenstand der Erfindung sind auch Zwischenprodukte zur Herstellung der heterocyclischen Verbindungen der Formel (I).

Die Erfindung umfaßt auch ein Arzneimittel mit Aktivität als Serotonin-2-Rezeptorantagonist oder ein Arzneimittel zur Prävention oder Behandlung von Herzerkrankungen, das eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz davon als Wirkstoff enthält.

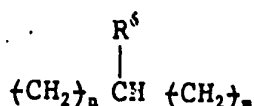
Zu den Herzerkrankungen, bei denen die erfindungsgemäßen Verbindungen wirksam sind, zählen Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzversagen, Restenosis nach perkutaner Transluminal-Koronarangioplastie und Arrhythmie.

Im Zusammenhang mit der Formel (I) (und den anderen hier genannten Formeln) umfaßt eine Alkylgruppe vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome, beispielsweise Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, t-Butyl, n-Butyl und dergleichen. Halogenatome sind Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatome. Die Trihalogenmethylgruppe ist eine Methylgruppe, die mit drei Halogenatomen (z. B. Fluor, Chlor, Brom und Jod) substituiert ist, und umfaßt Trichlormethyl-, Trifluormethylgruppen und dergleichen. Die Alkoxygruppe enthält vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome und umfaßt beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy und dergleichen. Der Ring A ist mit dem Triazin- oder Triazolring kondensiert und hat mit diesen ein Stickstoffatom und ein Kohlenstoffatom gemeinsam. Der Ring A umfaßt 5- bis 7gliedrige aromatische oder aliphatische heterocyclische Ringe, die ein oder mehrere, vorzugsweise bis zu drei Heteroatome, enthalten können und die ein oder mehrere, vorzugsweise zwei Doppelbindungen, aufweisen, beispielsweise Pyridin, 1,2-Dihydropyridin, 1,2,3,4-Tetrahydropyridin, 1,2,3,6-Tetrahydropyridin, Pyrazin, 1,2-Dihydropyrazin, 1,2,3,4-Tetrahydropyrazin, 1,2,3,6-Tetrahydropyrazin, Pyrrol, Pyrrolin, Piperidin, Homopiperidin, Pyrrolidin, Piperazin, Homopiperazin, Azepin, 1,2-Dihydroazepin, 1,2,3,4-Tetrahydroazepin, 1,2,3,6-Tetrahydroazepin, Pyrimidin, 1,2-Dihydropyrimidin, 3,4-Dihydropyrimidin, 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidin, 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidin, 3,4,5,6-Tetrahydropyrimidin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Thiazol, Thiazolin, Thiazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Oxazol, Oxazolin, Oxazolidin, Isothiazol, Isothiazolin, Isothiazolidin, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, Triazol, Triazolin, Triazolidin, 1,4-Oxazin, 2,3-Dihydro-1,4-oxazin, Morpholin, 1,3-Oxazin, 2,3-Dihydro-1,3-oxazin, 2,3,4,5-Tetrahydro-1,3-oxazin, 1,4-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 3,4-Dihydro-1,2,3-triazin, 1,3,5-Triazin, 1,2-Dihydro-1,3,5-triazin, 1,2,4-Triazin, 2,3-Dihydro-1,2,4-triazin etc.

Die Arylgruppen umfassen Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylgruppen und dergleichen, wobei die Arylgruppen ein oder mehrere, vorzugsweise bis zu drei, Substituenten aufweisen können.

Zu der aromatischen heterocyclischen Gruppe in Formel (III) zählen Pyridyl, Pyrimidinyl, Thienyl, Furyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl etc.

Die Alkylengruppe umfaßt eine Methylen- oder Polymethylenengruppe, die mit einer oder mehreren Alkylgruppen substituiert sein kann. Beispiele für die Alkylengruppe sind Methylen-, Ethylen-, Propylen-, Butylen-, Pentylen-, Ethylethylen-, Trimethylen-, Tetramethylen-, Hexylen- und Heptylenengruppen und eine Gruppe der Formel:

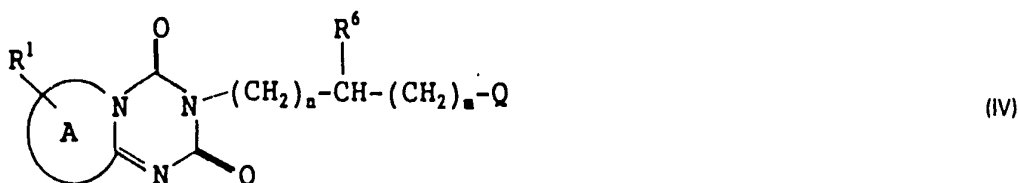


worin R^6 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, Arylgruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, die ausgewählt sind unter einem Halogenatom, einer Alkoxygruppe, Alkylgruppe und einer Trihalogenmethylgruppe; und n und m jeweils für 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 stehen.

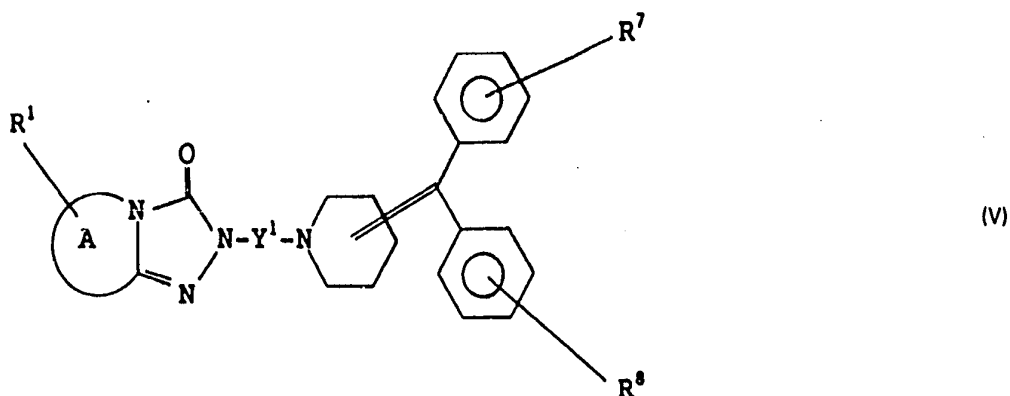
Die alicyclische heterocyclische Gruppe der Reste R_3 , R_4 und R_5 umfaßt 5- bis 7gliedrige heterocyclische Gruppen, die sich von den für den Ring A genannten alicyclischen heterocyclischen Ringen ableiten.

Salze der Verbindungen der Formel (I), insbesondere pharmazeutisch verträgliche Salze davon, umfassen Säureadditionssalze mit anorganischen Säuren, beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure und Phosphorsäure, organischen Säuren, beispielsweise Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Apfelsäure, Oxalsäure, Milchsäure, Zitronensäure und dergleichen.

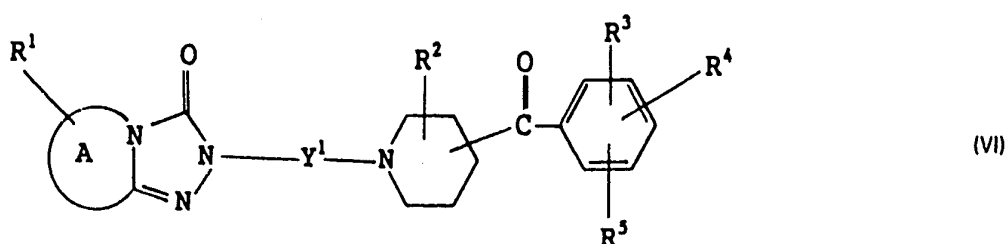
Bevorzugte Ausführungsformen der Verbindungen der Formel (I) sind die Verbindungen der Formeln (IV), (V) und (VI):



worin der Ring A, R^1 , R^6 , Q, m und n , die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;



worin der Ring A und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen; R⁷ und R⁸, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy- oder Trihalogenmethylgruppe bedeuten; und Y¹ eine Alkylengruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeutet;



worin der Ring A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und Y¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel (I), worin der Ring A für Pyrrolidin oder Piperidin, Homopiperidin oder Thiazol steht; Y eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet; und Q für eine Gruppe der Formel (II') oder (III'):



worin R²¹ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe bedeutet und X ein Halogenatom bedeutet;



worin X¹ und X², die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Halogenatom bedeuten.

In den Formeln (V) und (VI) ist die durch Y¹ dargestellte Alkylengruppe eine Methylen- oder Polymethylenengruppe, die durch ein oder mehrere Alkylgruppen substituiert sein kann. Beispiele hierfür sind Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen, Hexylen, Ethylethylen, Trimethylen, Tetramethylen und dergleichen.

Die bevorzugteste Verbindung der Formel (I) ist 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion oder ein Säureadditionssalz davon.

Die heterocyclischen Verbindungen der Formel (I) kann man anhand vieler Verfahren herstellen. Typische Verfahren sind die folgenden:

1. Verfahren A

Die heterocyclischen Verbindungen der Formel (I) kann man herstellen durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (VII):



worin R^1 , der Ring A und I die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der Formel (VIII):



(VIII)

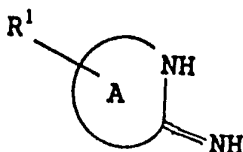
worin Q und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, in einem Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Dioxan, in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, beispielsweise einer Mischung von Triphenylphosphin und einem Dialkylazodicarboxylat, bei einer Temperatur von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels während einiger Minuten bis zu einigen Tagen. Die Verbindung der Formel (VIII) und die Dehydratisierungsmittel kann man in äquimolarem Überschuß zu der Verbindung der Formel (VII) verwenden.

Die Verbindungen der Formel (I) kann man auch herstellen, indem man eine Verbindung der Formel (VII) oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel (IX):



(IX)

umsetzt, wobei Y und Q die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X^3 ein Halogenatom, eine Trifluormethansulfonyloxy-, Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxygruppe bedeutet, deren Arylrest mit einer Alkylgruppe, einem Halogenatom oder einer Alkoxygruppe substituiert sein kann, in Gegenwart einer Base, beispielsweise einem Alkalimetallcarbonat (wie Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat), einem Alkalimetallhydrid (wie Natriumhydrid und Kaliumhydrid) und einer organischen Base (wie Triethylamin und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen) in einem organischen Lösungsmittel, wie Ethanol, Methanol, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dioxan und Benzol, bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels während 0,5h bis einigen Tagen umsetzt. Die Reaktion kann in Gegenwart eines Alkalimetalljodids, beispielsweise Natriumjodid und Kaliumjodid, erfolgen, dessen Menge von einer katalytischen Menge bis zu äquimolarem Überschuß zu der Verbindung der Formel (VII) reichen kann. Die Verbindungen der Formel (IX) und die Base kann man in äquimolarem Überschuß zu der Verbindung der Formel (VII) verwenden. Zu den erwähnten Arylsulfonyloxygruppen zählen die p-Toluolsulfonyloxygruppe und p-Bromphenylsulfonyloxygruppe, vorzugsweise die p-Toluolsulfonyloxygruppe. Einige der Zwischenprodukte der Formel (VII), worin I für 1 steht, sind bekannt. Beispielsweise sind 2H-Pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, 6-Methyl-2H-oxazolo[3,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion und 8-Methylimidazo[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H,8H)-dion in der DE-OS 1922837, Synthesis, S. 892 (1985), GB-A-1 328205 und Journal of Organic Chemistry, Band 43, S. 4774 (1978) beschrieben. Die Verbindungen der Formel (VII) kann man nach den in diesen Publikationen beschriebenen Verfahren herstellen. Die Verbindungen der Formel (VII), worin I für 1 steht, kann man im allgemeinen herstellen, indem man eine Verbindung der Formel (X):



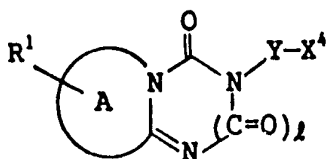
(X)

worin R^1 und der Ring A die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Phenoxycarbonylisocyanat oder Diphenylimidocarboxylat in einem Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Dioxan, bei einer Temperatur von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt.

Die meisten Verbindungen der Formel (VII), worin I für 0 steht, sind bekannt und können nach Verfahren hergestellt werden, die in Boll. Chim. Farm., Band 113, S. 152 (1974), Chem. Ber., Band 90, S. 909 (1957) und Chem. Ber., Band 103, S. 1934 (1970) beschrieben sind.

2. Verfahren B

Die Verbindungen der Formel (I) kann man herstellen, indem man eine Verbindung der Formel (XI):



(XI)

worin R^1 , der Ring A, I und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X^4 für ein Halogenatom, eine Trifluormethansulfonyloxygruppe, Alkylsulfonyloxygruppe oder Arylsulfonyloxygruppe, deren Arylrest durch eine Alkylgruppe, Alkoxygruppe oder ein Halogenatom substituiert sein kann, mit einer Verbindung der Formel (XII) oder einem Salz davon:

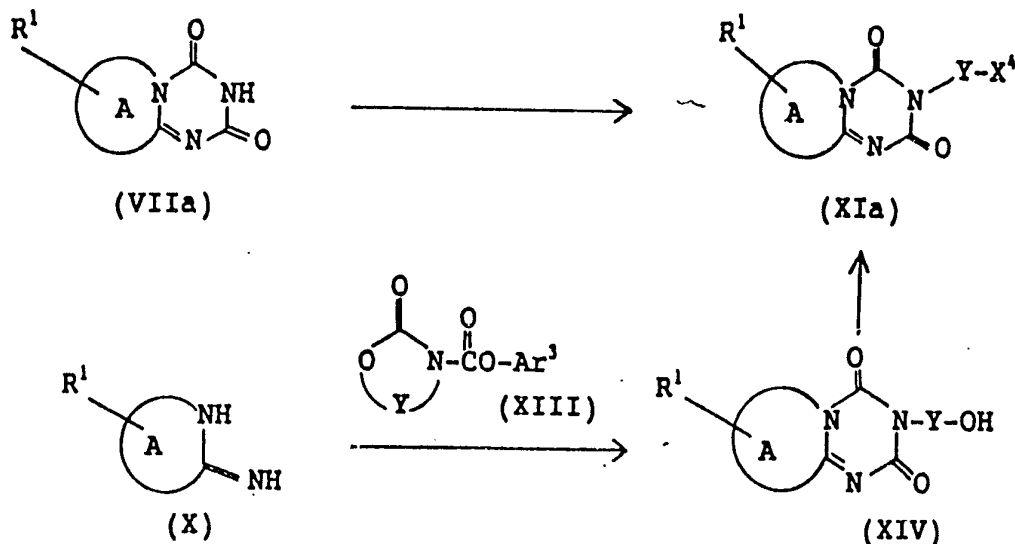


(XII)

worin Q die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, in einem Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Chloroform, Dichlorethan, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran und Dioxan in Gegenwart einer Base, beispielsweise Triethylamin, Dimethylanilin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydrid oder Kaliumhydrid, bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels während 0,5h bis zu einigen Tagen. Falls

gewünscht, kann man die Reaktion in Gegenwart einer katalytischen Menge bis zu einem äquimolaren Überschuß an einem Alkalimetalljodid, beispielsweise Natriumjodid oder Kaliumjodid, zu der Verbindung der Formel (XI) durchführen. Die Verbindung der Formel (XII) und die Base kann man in äquimolarem Überschuß zu der Verbindung der Formel (XI) einsetzen. Die Ausgangsverbindungen der Formel (XI), worin I für 0 steht, sind neu, sie können anhand der in den nachfolgenden Referenzbeispielen beschriebenen Verfahren oder durch eine geeignete Kombination bekannter Verfahren, wie diejenigen, die in Boll. Chim. Farm., Band 113, S. 152 (1974), Chem. Ber., Band 90, Seite 909 (1957) und Chem. Ber., Band 103, S. 1934 (1970) beschrieben sind, hergestellt werden.

Auch die Verbindungen der Formel (XI), worin I für 1 steht, kann man anhand der in den Referenzbeispielen beschriebenen Verfahren oder anhand der folgenden Verfahren herstellen:



worin der Ring A, R¹, Y und X⁴ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und Ar³ eine Arylgruppe bedeutet, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, die ausgewählt sind unter einem Halogenatom, einer Alkyl-, Alkoxy- und Nitrogruppe. Eine Verbindung der Formel (VIIa) kann demnach mit einer Verbindung der Formel HO-Y-X⁴ in Gegenwart von Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat in einem organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von -30°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels zu der gewünschten Verbindung der Formel (XIa) umgesetzt werden. Man kann auch eine Verbindung der Formel (X) mit einer Verbindung der Formel (XIII) in einem organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des eingesetzten Lösungsmittels zu einer Verbindung der Formel (XIV) umsetzen und diese Verbindung dann mit einem Alkylsulfonylchlorid, Arylsulfonylchlorid, das mit einer Alkylgruppe, Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert sein kann, oder mit einem Halogenierungsmittel, wie Thionylchlorid, Phosphorchlorid, in Gegenwart einer organischen Base, wie Triethylamin, Dimethylanilin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen in einem organischen Lösungsmittel zu der gewünschten Verbindung der Formel (XIa) umsetzen. Bei oraler Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) an Ratten während 10 aufeinanderfolgenden Tagen wurde bei einer Dosis von 800mg/kg kein Todesfall beobachtet. Dies zeigt, daß die Verbindungen der Formel (I) und die Salze davon hohe Sicherheit besitzen.

Die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze kann man anhand üblicher Techniken unter Verwendung entsprechender Additive, wie Lactose, Maisstärke, kristalline Cellulose, Polyvinylalkohol, Carboxymethylcellulose, Calcium- und Magnesiumstearat, Talkum u. dgl. zu verschiedenen Dosierungsformen, wie Tabletten, Pulver, Kapseln und injizierbare Lösungen formulieren. Die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze kann man im allgemeinen oral, subkutan, intramuskulär oder intravenös verabreichen.

Üblicherweise verabreicht man die Verbindungen der Formel (I) oder deren Salze oral bei Erwachsenen in einer Dosis von 30-2000mg/Tag.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze zeigen starke und langanhaltende Aktivität als Serotonin-2-Rezeptorantagonist und nur schwache α₁-rezeptorantagonistische Aktivität. Sie besitzen daher eine ausgezeichnete Selektivität in ihrer serotonin-2-rezeptorantagonistischen Aktivität, wobei diese Selektivität höher ist als diejenige von Ketanserin und die Aktivität höher ist als diejenige von Ritanserin. Außerdem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze eine geringere Toxizität als Ketanserin und schwache neuroleptische Aktivität. Die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze sind daher ausgezeichnete Serotonin-2-Rezeptorantagonisten oder Arzneimittel zur Behandlung von Kreislaufkrankungen. Die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze zeigten experimentell ausgezeichnete Aktivitäten bei der Verbesserung der Herzfunktionen, der Verbesserung der Myokardnekrose, der Prävention der Koronarthrombusbildung, der Verbesserung der Herzmikrozirkulation und dergleichen bei experimentellen Tiermodellen für Herzerkrankungen, wie einem Angina-pectoris-Modell, einem Myokardinfarkt-Modell und dergleichen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) und deren Salze sind daher ausgezeichnete Mittel zur Prävention und Behandlung von Herzerkrankungen, insbesondere ischämischen Herzerkrankungen.

Ausführungsbeispiele

Die nachfolgenden Referenzbeispiele, Beispiele und Versuchsbeispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1

Herstellung von 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion

1. 6,7,8,9-Tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion:

Zu einer ethanolschen Lösung von Natriumethoxid, hergestellt aus 0,83 g metallischem Natrium und 40 ml absolutem Ethanol, gibt man unter Eiskühlung 4,8 g 2-Amino-3,4,5,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid und rührt 30 min bei Raumtemperatur.

Unlösliches Material wird abfiltriert, und das Filtrat wird unter verringertem Druck zur Trockne eingeeengt. Den Rückstand suspendiert man in 30 ml Tetrahydrofuran und tropft zu der Suspension unter Rühren und unter Eiskühlung während 10 min 5,9 g Phenoxycarbonylisocyanat. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und filtriert das ausgefallene Material ab, wobei man 1,4 g der Titelverbindung erhält. Man engt das Filtrat unter vermindertem Druck ein und gibt den Rückstand auf eine Säule mit 100 g Silikagel, eluiert mit Chloroform, das 5% Methanol enthält, wobei man 2,04 g der Titelverbindung erhält. Die beiden Fraktionen werden vereinigt, sie ergeben 3,44 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle.

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,6–1,9 (4H, m), 2,65 (2H, t), 3,64 (2H, t), 11,39 (1H, b)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3450, 3200, 3070, 1700, 1590, 1490, 1440, 1390

Elementaranalyse für $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$:

Ber.: (%): C 50,30; H 5,43; N 25,14

Gef.: (%): C 50,37; H 5,45; N 24,91

2. 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion:

In 900 ml Tetrahydrofuran suspendiert man 34,1 g 6,7,8,9-Tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, hergestellt wie unter 1) beschrieben, 51,2 g 4-[4-(4-Fluorbenzoyl)-1-(2-hydroxyethyl)-piperidin] und tropft dazu unter Eiskühlung während 15 min 56,1 g triphenylphosphin und 38 g Diethylazodicarboxylat. Nach 20minütigem Rühren bei Raumtemperatur engt man die Lösung unter vermindertem Druck ein und gibt zum Rückstand 500 ml Ethylacetat. Man extrahiert die Reaktionsmischung mit 1 N Salzsäure und macht den Extrakt mit Kaliumcarbonat alkalisch und extrahiert anschließend mit Chloroform. Die Chloroformlösung trocknet man über wasserfreiem Natriumsulfat und engt anschließend unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Den Rückstand kristallisiert man aus Ethanol, anschließend kristallisiert man aus einem Gemisch von Methanol und Ethanol um, wobei man 33,7 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 170–172°C.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,8–2,2 (10H, m), 2,26 (2H, t), 2,81 (2H, t), 3,0–3,3 (3H, m), 3,84 (2H, t), 4,06 (2H, t), 7,13 (2H, t), 7,95 (2H, dd)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1730, 1670, 1600, 1490, 1450, 1410

Elementaranalyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3$:

Ber.: (%): C 62,99; H 6,29; N 13,99

Gef.: (%): C 62,68; H 6,28; N 13,83

Beispiel 2

Herstellung von 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion-Hydrochlorid

In 150 ml heißem Ethanol löst man 33,0 g des gemäß Beispiel 1 hergestellten 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dions und gibt 15 ml konzentrierte Salzsäure zu der Lösung. Nach dem Abkühlen filtriert man die ausgefallenen Kristalle ab und kristallisiert sie aus Ethanol um, wobei man 27,4 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 256–259°C (Zersetzung).

NMR-Spektrum (D_2O) δ : 1,4–2,4 (8H, m), 2,86 (2H, t), 3,1–4,0 (9H, m), 4,37 (2, t), 7,30 (2H, t), 8,07 (2H, dd)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3450, 2940, 2510, 1730, 1670, 1600, 1480, 1420

Elementaranalyse für: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$:

Ber.: (%): C 57,73; H 6,00; N 12,82

Gef.: (%): C 57,50; H 5,82; N 12,59

Beispiel 3

Herstellung von 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion-Maleat

In 50 ml Methanol löst man 2,0 g des gemäß Beispiel 1 hergestellten 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dions und gibt 0,58 g Maleinsäure zu der Lösung. Man konzentriert die Lösung unter vermindertem Druck und filtriert die ausgefallenen Kristalle ab. Anschließend kristallisiert man aus 90%igem wäßrigem Ethanol um, wobei man 1,27 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 180–183°C (Zersetzung).

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,6–2,1 (8H, m), 2,71 (2H, t), 2,9–3,4 (4H, m), 3,5–3,8 (5H, m), 4,12 (2H, m), 6,06 (2H, s), 7,39 (2H, t), 8,10 (2H, dd)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3448, 1734, 1677, 1596, 1494, 1455

Elementaranalyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$:

Ber.: (%): C 58,13; H 5,66; N 10,85

Gef.: (%): C 58,28; H 5,64; N 10,87

Beispiel 4

Herstellung von 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-7,8-dihydro-2H,6H-pyrrolo[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion

1. 7,8-Dihydro-2H,6H-pyrrolo[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion:

Gemäß dem in Beispiel 1.1 beschriebenen Verfahren erhält man aus 2-Iminopyrrolidin-hydrochlorid und Phenoxycarbonylisocyanat die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle. Schmelzpunkt: 201–202°C.

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 2,87 (2H, t), 2,07 (2H, t), 3,82 (2H, t), 11,25 (1H, bs)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3430, 3210, 3080, 1740, 1710, 1690, 1630, 1440, 1410

Elementaranalyse für $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$:

Ber.: (%): C 47,06; H 4,61; N 27,44

Gef.: (%): C 47,15; H 4,40; N 27,33

2. 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-7,8-dihydro-2H,6H-pyrrolo[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion:
Gemäß dem in Beispiel 1.2 beschriebenen Verfahren kondensiert man 7,8-Dihydro-2H,6H-pyrrolo[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, hergestellt wie unter 1. beschrieben, und 4-(4-Fluorbenzoyl)-1-(2-hydroxyethyl)-piperidin in N,N-Dimethylformamid in Gegenwart von Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat, wobei man die Titelverbindung als karamelartige Substanz erhält.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,7–1,9 (4H, m), 2,1–2,5 (4H, m), 2,68 (2H, t), 2,9–3,4 (5H, m), 4,05 (4H, t-ähnlich), 7,12 (2H, t), 7,95 (2H, dd)

Beispiel 5

Herstellung von 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-7,8-dihydro-2H,6H-pyrrolo[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion-Hydrochlorid-Hemihydrat

In 50 ml Methanol löst man 2,95 g des gemäß Beispiel 4.2 hergestellten 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-7,8-dihydro-2H,6H-pyrrolo[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dions und gibt 2 ml konzentrierte Salzsäure dazu. Anschließend engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Den Rückstand kristallisiert man aus Ethanol, wobei man 2,30 g der Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers erhält.

Schmelzpunkt: 253–255°C.

NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,8–2,3 (6H, m), 2,91 (2H, t), 3,0–3,5 (4H, m), 3,5–4,0 (5H, m), 4,16 (2H, t), 7,37 (2H, t), 8,09 (2H, dd), 10,68 (1H, b)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3560, 2940, 2510, 1730, 1680, 1630, 1480, 1450, 1420

Elementaranalyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$:

Ber.: (%): C 55,62; H 5,83; N 12,97

Gef.: (%): C 55,69; H 5,80; N 12,83

Beispiel 6

Herstellung von 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-7,8,9,10-tetrahydro-2H,6H-1,3,5-triazin[1,2-a]-azepin-2,4(3H)-dion

1. 7,8,9,10-Tetrahydro-2H,6H-1,3,5-triazin[1,2-a]-azepin-2,4(3H)-dion-Monohydrat:

In der im Beispiel 1.1 beschriebenen Weise wurde die Titelverbindung aus 3,4,5,6-Tetrahydro-7-amino-2H-azepinhydrochlorid und Phenoxycarbonylisocyanat in Form eines farblosen Pulvers hergestellt.

Schmelzpunkt: 157–158°C.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,7 (6H, m), 2,8 (2H, m), 4,0 (2H, m), 11,0 (1H, bs)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3520, 3200–2800, 1730, 1670, 1600, 1480, 1420

Elementaranalyse für $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

Ber.: (%): C 48,24; H 6,58; N 21,09

Gef.: (%): C 48,33; H 6,42; N 21,02

2. 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-7,8,9,10-tetrahydro-2H,6H-1,3,5-triazin[1,2-a]-azepin-2,4(3H)-dion:

In der im Beispiel 1.2 beschriebenen Weise kondensiert man das unter 1. hergestellte 7,8,9,10-Tetrahydro-2H,6H-1,3,5-triazin[1,2-a]-azepin-2,4(3H)-dion mit 4-(4-Fluorbenzoyl)-1-(2-hydroxyethyl)-piperidin in N,N-Dimethylformamid in Gegenwart von Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat, wobei man die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 130–132°C.
NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,6–2,0 (10H, m), 2,0–2,4 (2H, m), 2,69 (2H, t), 3,0–3,3 (3H, m), 4,0–4,2 (4H, m), 7,13 (2H, t), 7,95 (2H, dd)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3440, 2950, 1725, 1670, 1600, 1470, 1440

Beispiel 7

Herstellung von 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-7,8,9,10-tetrahydro-2H,6H-1,3,5-triazin[1,2-a]-azepin-2,4(3H)-dion-Dihydrochlorid

In 50 ml Methanol löst man 3,63 g 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-7,8,9,10-tetrahydro-2H,6H-1,3,5-triazin[1,2-a]-azepin-2,4(3H)-dion, hergestellt gemäß Beispiel 6 und gibt 1,6 ml konzentrierte Salzsäure zu. Anschließend engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Zum Rückstand gibt man Ethanol, konzentriert die Mischung mehrere Male unter verringertem Druck und kristallisiert den Rückstand aus einer Mischung von Ethanol und Isopropylether, wobei man 3,70 g der Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers erhält.

Schmelzpunkt: 172–176°C.

NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,6–2,2 (10H, m), 2,8 (2H, m), 3,0–3,5 (4H, m), 3,5–3,9 (3H, m), 4,0–4,2 (4H, m), 7,37 (2H, t), 8,12 (2H, dd), 11,0 (1H, b)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3450, 2940, 2360, 1770, 1725, 1680, 1610, 1580, 1450, 1430, 1230

Elementaranalyse für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$:

Ber.: (%): C 54,21; H 6,00; N 11,50

Gef.: (%): C 54,12; H 6,33; N 11,42

Beispiel 8

Herstellung von 3-[3-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion
In der im Beispiel 1.2 beschriebenen Weise kondensiert man 6,7,8,9-Tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, hergestellt in Beispiel 1.1, und 4-(4-Fluorbenzoyl)-1-(3-hydroxypropyl)-piperidin in N,N-Dimethylformamid in Gegenwart von Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat, wobei man die Titelverbindung als Öl erhält.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,5–2,1 (12H, m), 2,50 (2H, t), 2,7–3,1 (4H, m), 3,2 (1H, m), 3,85 (2H, t), 4,02 (2H, t), 7,13 (2H, t), 7,95 (2H, dd)

Beispiel 9

Herstellung von 3-[3-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion-Maleat-Hemihydrat

In 100 ml heißes Ethanol gibt man 0,76 g 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, hergestellt in Beispiel 8 und versetzt mit 0,21 g Maleinsäure. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert, wobei 0,42 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhalten werden.

Schmelzpunkt: 87–89°C.

NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,6–2,2 (10H, m), 2,70 (2H, t), 2,9–3,3 (4H, m), 3,4–4,0 (7H, m), 6,04 (2H, s), 7,39 (2H, t), 8,10 (2H, dd)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3450, 2970, 1730, 1680, 1600, 1490

Elementaranalyse für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$:

Ber.: (%): C 57,88; H 5,98; N 10,38

Gef.: (%): C 57,50; H 6,30; N 10,18

Beispiel 10

Herstellung von 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion

In der im Beispiel 1.2 beschriebenen Weise kondensiert man 6,7,8,9-Tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, erhalten gemäß Beispiel 1.1 und 4-(4-Fluorbenzoyl)-4-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-piperidin in N,N-Dimethylformamid in Gegenwart von Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat, wobei man die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 217–220°C.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,6–2,0 (8H, m), 2,3–2,7 (8H, m), 3,68 (2H, t), 3,87 (2H, t), 5,68 (1H, s), 7,28 (2H, t), 8,24 (2H, dd)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3450, 2960, 1730, 1670, 1600, 1490, 1450, 1410

Beispiel 11

Herstellung von 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion-Dihydrochlorid-Hemihydrat

In 30 ml Methanol löst man 0,80 g 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, erhalten gemäß Beispiel 10, und gibt 0,4 ml konzentrierter Salzsäure zu. Anschließend engt man unter vermindertem Druck zu Trockene ein. Zum Rückstand gibt man Ethanol und konzentriert mehrmals unter vermindertem Druck. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und mit Aceton gewaschen, wobei 0,68 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhalten werden.

Schmelzpunkt: 178–184°C.

NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,6–2,4 (8H, m), 2,7 (2H, t), 3,0–3,6 (6H, m), 3,73 (2H, t), 4,1 (2H, t), 7,2–7,5 (3H, m), 8,77 (2H, dd), 11,0 (1H, b)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3410, 3220, 2550, 1780, 1730, 1680, 1610, 1580, 1440

Elementaranalyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$:

Ber.: (%): C 50,60; H 5,66; N 11,24

Gef.: (%): C 50,88; H 5,81; N 10,87

Beispiel 12

Herstellung von 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-4-phenylpiperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion

In der im Beispiel 1.2 beschriebenen Weise kondensiert man 6,7,8,9-Tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, erhalten gemäß Beispiel 1.1 und 4-(4-Fluorbenzoyl)-4-phenyl-1-(2-hydroxyethyl)-piperidin in N,N-Dimethylformamid in Gegenwart von Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat, wobei man die Titelverbindung als Öl erhält.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,8–2,9 (16H, m), 3,8 (2H, t-ähnlich), 4,03 (2H, t), 6,89 (2H, t), 7,26–7,48 (7H, m)

Beispiel 13

Herstellung von 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-4-phenylpiperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion-Dihydrochlorid-Hemihydrat

In 30 ml Methanol löst man 0,75 g 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-4-phenylpiperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, erhalten gemäß Beispiel 12, gibt 0,3 ml konzentrierter Salzsäure zu und engt anschließend unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Zum Rückstand gibt man Ethanol und engt mehrmals unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Man kristallisiert den Rückstand aus einer Mischung von Methanol und Ethanol um, wobei man 0,52 g der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls erhält.

Schmelzpunkt: 203–210°C.

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,6–2,0 (4H, m), 2,4–3,1 (8H, m), 3,3 (2H, m), 3,5–3,7 (4H, m), 4,1 (2H, t), 7,1–7,7 (9H, m), 11,2 (1H, b)
 IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3410, 2960, 2490, 1770, 1730, 1680, 1620, 1580, 1500, 1440
 Elementaranalyse für $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$:
 Ber.: (%): C 58,07; H 5,77; N 10,03
 Gef.: (%): C 58,28; H 6,04; N 9,70

Beispiel 14**Herstellung von 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion-Dihydrochlorid**

In 10 ml N,N-Dimethylformamid suspendiert man 0,42 g 2H-Pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, 0,67 g 4-(4-Fluorbenzoyl)-1-(2-hydroxyethyl)-piperidin und 0,82 g Triphenylphosphin und tropft 0,54 g Diethylazodicarboxylat zu. Anschließend rührt man 75 min bei Raumtemperatur. Man engt die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein, kristallisiert den Rückstand aus Ethanol und filtriert, wobei man 0,7 g der Base der Titelverbindung erhält. Die erhaltenen Kristalle löst man in 30 ml Ethanol und gibt 0,2 ml Salzsäure zu. Anschließend konzentriert man unter vermindertem Druck. Der Niederschlag wird abfiltriert, wobei 0,27 g der Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers erhalten werden.

Schmelzpunkt: 243–244°C (Zersetzung).

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,8–2,2 (4H, m), 2,88–3,97 (7H, m), 4,38 (2H, t), 7,1–7,5 (4H, m), 8,0–8,3 (3H, m), 8,69 (1H, d), 11,02 (1H, bs)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3430, 2700–2200, 1730, 1680, 1640, 1590, 1560, 1440, 1410

Elementaranalyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl}$:

Ber.: (%): C 53,74; H 4,94; N 11,94

Gef.: (%): C 53,39; H 4,83; N 11,83

Beispiel 15**Herstellung von 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-2H-thiazolo[3,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion**

In 40 ml N,N-Dimethylformamid suspendiert man 1,69 g 2H-Thiazolo[3,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, 2,51 g 4-(4-Fluorbenzoyl)-1-(2-hydroxyethyl)-piperidin und 2,89 g Triphenylphosphin und tropft dazu unter Rühren und unter Eiskühlung 1,92 g Diethylazodicarboxylat. Nach 30minütigem Rühren bei Raumtemperatur engt man die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Zum Rückstand gibt man Ethylacetat und filtriert anschließend, wobei man 3,0 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 184–187°C.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,5–1,9 (4H, m), 2,2 (2H, m), 2,5 (2H, m), 3,0 (2H, m), 3,4 (1H, m), 3,95 (2H, t), 7,18 (1H, d), 7,34 (2H, t), 7,71 (1H, d), 8,05 (2H, dd)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3450, 3070, 2940, 2820, 1750, 1670, 1590, 1550

Beispiel 16**Herstellung von 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-2H-thiazolo[3,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion-Hydrochlorid-Hemihydrat**

In 50 ml Methanol suspendiert man 2,95 g 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-2H-thiazolo[3,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, erhalten gemäß Beispiel 15, und gibt 2 ml konzentrierter Salzsäure zu der Suspension. Die so ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und aus heißem Wasser, das eine kleine Menge Menthol enthält, umkristallisiert, wobei 2,08 g der Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers erhalten werden.

Schmelzpunkt: 278–280°C (Zersetzung).

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,6–2,2 (4H, m), 2,9–3,8 (7H, m), 4,24 (2H, t), 7,23 (1H, d), 7,38 (2H, t), 7,92 (1H, d), 8,11 (2H, dd)

IR-Spektrum (KBr) cm^{-1} : 3470, 1740, 1670, 1600, 1580, 1550, 1420

Elementaranalyse für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$:

Ber.: (%): C 50,95; H 4,73; N 12,51

Gef.: (%): C 51,29; H 4,88; N 12,55

Beispiel 17**Herstellung von 3-[2-[4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methylen]-piperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion**

In 50 ml N,N-Dimethylformamid löst man 1,67 g 6,7,8,9-Tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, erhalten gemäß Beispiel 1.1, 3,64 g 4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methylen]-1-(2-hydroxyethyl)-piperidin und 3,15 g Triphenylphosphin und tropft dazu unter Rühren und unter Eiskühlung 2,1 g Diethylazodicarboxylat. Nach 30minütigem Rühren wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt, und der Rückstand wird auf eine Säule mit 180 g Silikagel gegeben und mit 3% Methanol enthaltendem Chloroform eluiert, wobei man 1,38 g der Titelverbindung als gelbe, ölige Substanz erhält.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,8–2,0 (4H, m), 2,3 (4H, m), 2,5–2,8 (8H, m), 3,8 (2H, t), 4,07 (2H, t), 6,96 (4H, d), 7,04 (4H, s)

Beispiel 18**Herstellung von 3-[2-[4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methylen]-piperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion-Dihydrochlorid**

In 50 ml Methanol löst man 1,38 g 3-[2-[4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methylen]-piperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, erhalten gemäß Beispiel 17 und gibt 0,8 ml konzentrierter Salzsäure zu. Anschließend engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Methanol und Isopropanol kristallisiert und anschließend umkristallisiert, wobei man 1,03 g der Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers erhält.

Schmelzpunkt: 192–195°C.

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,7–2,0 (4H, m), 2,5–2,9 (6H, m), 3,0–3,4 (4H, m), 3,5–3,8 (4H, m), 4,19 (2H, t), 7,18 (8H, d), 9,85 (1H, s), 11,41 (1H, bs)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3450, 2550, 1760, 1730, 1620, 1510, 1450
 Elementaranalyse für $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$:
 Ber.: (%): C 58,81; H 5,48; N 10,16
 Gef.: (%): C 58,85; H 5,74; N 10,11

Beispiel 19

Herstellung von 3-[2-[4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methyl]-piperidin-1-yl]-ethyl]-7,8-dihydro-2H,6H-pyrrolo[1,2-a]1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion

In der in Beispiel 17 beschriebenen Weise kondensiert man 7,8-Dihydro-2H,6H-pyrrolo[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, erhalten gemäß Beispiel 4.1 und 4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methyl]-1-(2-hydroxyethyl) piperidin in N,N-Dimethylformamid in Anwesenheit von Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat, wobei man die Titelverbindung als ölige Substanz erhält.
 NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 2,2–2,5 (6H, m), 2,5–2,8 (6H, m), 3,02 (2H, t), 4,1 (4H, m), 6,99 (8H, m)

Beispiel 20

Herstellung von 3-[2-[4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methyl]-piperidin-1-yl]-ethyl]-7,8-dihydro-2H,6H-pyrrolo[1,2-a]1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion-Dihydrochlorid

In 50 ml Methanol löst man 2,44 g 3-[2-[4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methyl]-piperidin-1-yl]-ethyl]-7,8-dihydro-2H,6H-pyrrolo[1,2-a]1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, erhalten gemäß Beispiel 19 und gibt 1 ml konzentrierter Salzsäure zu. Anschließend engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Methanol und Isopropanol kristallisiert und anschließend umkristallisiert, wobei man 1,0 g der Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers erhält.
 Schmelzpunkt: 173–180°C.

NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,10 (2, m), 2,3–2,7 (4H, m), 2,90 (2H, t), 2,9–3,4 (4H, m), 3,5–3,8 (2H, m), 3,88 (2H, t), 4,14 (2H, t), 7,18 (8H, d), 11,22 (1H, b)

IR-Spektrum (KBr) cm^{-1} : 3450, 1725, 1650, 1600, 1580, 1510, 1450, 1420, 1220

Elementaranalyse für $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$:

Ber.: (%): C 58,11; H 5,25; N 10,43

Gef.: (%): C 58,06; H 5,44; N 10,63

Beispiel 21

Herstellung von 3-[2-[4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methyl]-piperidin-1-yl]-ethyl]-2H-thiazolo[3,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion-Hydrochlorid

In 20 ml N,N-Dimethylformamid löst man 1,0 g 2H-Thiazolo[3,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion 2,0 g 1-(2-Hydroxyethyl)-4-[bis-(4-fluorphenyl)-methyl]-piperidin und 1,86 g Triphenylphosphin und tropft dazu unter Rühren und unter Eiskühlung 1,25 g Diethylazodicarboxylat. Nach 30minütigem Rühren wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Den Rückstand gibt man auf eine Säule mit 120 g Silikagel und eluiert mit 4% Methanol enthaltendem Chloroform. Das Eluat engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein, wobei man 2,05 g der Base der Titelverbindung als ölige Substanz erhält. Man löst die erhaltene Base in 50 ml Ethanol und gibt 0,5 ml konzentrierter Salzsäure zu. Die Mischung wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Man gibt Ethanol zum Rückstand und konzentriert anschließend mehrmals unter vermindertem Druck. Die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert, wobei 1,76 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhalten werden.

Schmelzpunkt: 251–253°C.

NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,4–2,8 (4H, m), 2,5–2,9 (4H, m), 3,6–3,8 (2H, m), 4,22 (2H, t), 7,18 (9H, m), 7,73 (1H, d), 11,2 (1H, b)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3450, 2340, 1740, 1650, 1580, 1550, 1500, 1420

Elementaranalyse für $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:

Ber.: (%): C 58,08; H 4,48; N 10,84

Gef.: (%): C 57,94; H 4,63; N 10,84

Beispiel 22

Herstellung von 3-[2-[4-[4-Chlorbenzoyl]-piperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion

In der in Beispiel 1.2 beschriebenen Weise kondensiert man 6,7,8,9-Tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, erhalten nach Beispiel 1.1 und 4-(4-Chlorbenzoyl)-1-(2-hydroxyethyl)-piperidin in N,N-Dimethylformamid in Anwesenheit von Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat, wobei man die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.
 Schmelzpunkt: 142–144°C.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,6–2,1 (8H, m), 2,1–2,4 (2H, m), 2,67 (2H, t), 2,82 (2H, t), 2,9–3,2 (3H, m), 3,85 (2H, t), 4,07 (2H, t), 7,43 (2H, d), 7,86 (2H, d)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3448, 3964, 2940, 2804, 1726, 1680, 1588

Beispiel 23

Herstellung von 3-[2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion-Hydrochlorid

In 30 ml Ethanol löst man 1,59 g 3-[2-[4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, erhalten gemäß Beispiel 22, und gibt 2 ml konzentrierter Salzsäure zu. Anschließend engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Den Rückstand kristallisiert man aus Ethanol, wobei man 1,26 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 273–275°C.

IR-Spektrum (KBr) cm^{-1} : 3448, 2952, 2504, 1726, 1670, 1594, 1480, 1442, 1410

Elementaranalyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$:

Ber.: (%): C 55,63; H 5,78; N 12,36

Gef.: (%): C 55,20; H 5,92; N 12,05

Beispiel 24

Herstellung von 3-[2-Methyl-2-[4-(4-fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion

In der in Beispiel 1.2 beschriebenen Weise kondensiert man 6,7,8,9-Tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, erhalten gemäß Beispiel 1.1 und 4-(4-Fluorbenzoyl)-1-(1-methyl-2-hydroxyethyl)-piperidin in N,N-Dimethylformamid in Gegenwart von Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat, wobei man die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 151–152°C.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,00 (3H, d), 1,2–2,2 (8H, m), 2,2–2,9 (5H, m), 2,9–3,4 (3H, t), 3,4–4,3 (4H, m), 7,11 (2H, m), 7,89 (2H, m)

Beispiel 25

Herstellung von 3-[2-Phenyl-2-[4-(4-fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion

In der in Beispiel 1.2 beschriebenen Weise kondensiert man 6,7,8,9-Tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, erhalten gemäß Beispiel 1.1, und 4-(4-Fluorbenzoyl)-1-phenyl-2-hydroxyethyl-piperidin in N,N-Dimethylformamid in Gegenwart von Diethylazodicarboxylat, wobei man die Titelverbindung als farblose ölige Substanz erhält.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,6 (1H, b), 1,66–1,84 (4H, bs), 1,9 (2H, m), 1,97 (2H, m), 2,33 (1H, b), 2,81 (2H, t), 2,90 (2H, bd), 3,0 (1H, bs), 3,24 (1H, bs), 3,82 (2H, m), 3,99 (1H, dd), 4,23 (1H, bs), 4,74 (1H, dd), 7,07 (2H, t), 7,23 (2H, d), 7,30–7,37 (3H, m), 7,86 (2H, dd)

Referenzbeispiel 1

Herstellung von 2-[2-(4-Methylbenzolsulfonyloxy)-ethyl]-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on

Man löst 3,6 g 2-(2-Hydroxyethyl)-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on in 50 ml Pyridin und gibt 7,0 g p-Toluolsulfonylchlorid unter Eiskühlung zu und rührt anschließend 6 h. Die Reaktionsmischung engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Zum Rückstand gibt man verdünnte Salzsäure und extrahiert die Mischung mit 150 ml Chloroform. Die Chloroformlösung gibt man auf eine Säule mit 40 g Kieselgel und eluiert mit Chloroform, wobei man 4,7 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 149–151°C.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 2,73 (3H, s), 4,21 (2H, t), 4,47 (2H, t), 6,48 (1H, m), 6,9–7,45 (4H, m), 7,6–7,85 (3H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 1720, 1650, 1360, 1195, 1180

Referenzbeispiel 2

Herstellung von 2-[2-(4-Methylbenzolsulfonyloxy)-ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on

1. 2-(2-Hydroxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on:

Man löst 5,4 g 2-(2-Hydroxyethyl)-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on in 100 ml Ethanol, gibt 0,6 g Platinoxid zu und schüttelt die Mischung in einer Wasserstoffatmosphäre. Man filtriert den Katalysator ab und engt das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene ein, wobei man 5,2 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,7–2,1 (4H, m), 2,68 (2H, t), 3,42 (1H, s), 3,62 (2H, t), 3,93 (4H, s)

IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 3420, 1700, 1675, 1585, 1500, 1160

2. 2-[2-(4-Methylbenzolsulfonyloxy)-ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on:

In der im Referenzbeispiel 1 beschriebenen Weise tosyliert man 2-(2-Hydroxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on, wobei man die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 102–103°C.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,7–2,1 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,63 (2H, t), 3,58 (2H, t), 3,98 (2H, t), 4,32 (2H, t), 7,33 (2H, d), 7,80 (2H, d)

IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 1720, 1750, 1605, 1580, 1500, 1370, 1200, 1085

Referenzbeispiel 3

Herstellung von 2-[2-(Methylbenzolsulfonyloxy)-ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]-azepin-3-on

1. 2-[2-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]-azepin-3-on:

3,1 g 2,5,6,7,8,9-Hexahydro-3H-triazol[4,3-a]-azepin-3-on, 4,6 g 2-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-ethylbromid und 6,9 g Kaliumcarbonat erhitzt man in 100 ml Aceton 20 h unter Rückfluß. Das unlösliche Material wird abfiltriert, und das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Den Rückstand gibt man auf eine Säule mit 30 g Kieselgel und eluiert mit Chloroform, wobei man 2,7 g der Titelverbindung als ölige Substanz erhält.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,2–2,3 (12H, m), 2,5–2,8 (2H, m), 3,3–4,05 (8H, m), 4,6 (1H, bs)

2. 2-(2-Hydroxyethyl)-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]-azepin-3-on:

Man löst 2,7 g 2-[2-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]-azepin-3-on in 20 ml Ethanol und gibt 1 ml konzentrierter Salzsäure zu. Anschließend rührt man 30 min. Man engt die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und gibt Isopropanol zum Rückstand, filtriert anschließend, wobei man 1,8 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 84–86°C.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,8 (6H, bs), 2,70 (2H, m), 3,20 (1H, bs), 3,77 (2H, m), 3,96 (4H, s)

IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 3410, 1700, 1680, 1590, 1480

3. 2-[2-(4-Methylbenzolsulfonyloxy)-ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]-azepin-3-on:

In der im Referenzbeispiel 1 beschriebenen Weise tosyliert man 2-(2-Hydroxyethyl)-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]-azepin-3-on, wobei man die Titelverbindung als ölige Substanz erhält.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,77 (6H, bs), 2,43 (3H, s), 2,62 (2H, m), 3,74 (2H, m), 4,0 (2H, m), 4,31 (2H, t), 7,39 (2H, m), 7,83 (2H, m)

Referenzbeispiel 4**Herstellung von 2-(2-Chlorethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on**

Man erhitzt 61,0g 5,6,7,8-Tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on, 164g 1-Brom-2-chlorethan und 90,8g wasserfreies Kaliumcarbonat in 500ml Acetonitril 8h unter Rückfluß. Man filtriert unlösliches Material ab und engt das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Den Rückstand gibt man auf eine Säule mit 200g Kieselgel und eluiert mit einer 20:1 (auf das Volumen bezogen) -Mischung auf Chloroform und Ethanol. Nach dem Konzentrieren des Eluats kristallisiert man den Rückstand aus einer Mischung von Isopropylether und Ethylether. Anschließend filtriert man ab, wobei man 59,8g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 46–49°C.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,7–2,1 (4H, m), 2,68 (2H, t), 3,62 (2H, t), 3,77 (2H, t), 4,07 (2H, t)

IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 1700, 1580, 1495, 1435, 1410

Referenzbeispiel 5**Herstellung von 2-(2-Chlorethyl)-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]-azepin-3-on**

Man erhält die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle aus 2,5,6,7,8,9-Hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]-azepin-3-on und 1-Brom-2-chlorethan in der im Referenzbeispiel 4 beschriebenen Weise.

Schmelzpunkt: 68–70°C.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,52–2,0 (6H, m), 2,55–2,80 (2H, m), 3,62–3,95 (4H, m), 3,95–4,22 (2H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 1700, 1580, 1480

Referenzbeispiel 6**Herstellung von 2-(2-Chlorethyl)-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-c]-1,2,4-triazol-3-on**

Man erhält die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle aus 2,5,6,7-Tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-c]-1,2,4-triazol-3-on und 1-Brom-2-chlorethan in der im Referenzbeispiel 4 beschriebenen Weise.

Schmelzpunkt:

NMR-Spektrum (DMSO-d₆) δ: 2,3–2,58 (2H, m), 2,73 (2H, t-ähnlich), 3,64 (2H, t), 3,82–3,98 (4H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 3450, 2970, 1700, 1600, 1480

Referenzbeispiel 7**Herstellung von 2-(2-Chlorethyl)-2,5,6,8-tetrahydro-3H-1,2,4-triazol[3,4-c]-1,4-oxazin-3-on**

Man erhält die Titelverbindung in Form eines farblosen kristallinen Pulvers aus 2,5,6,8-Tetrahydro-3H-1,2,4-triazol[3,4-c]-1,4-oxazin-3-on und 1-Brom-2-chlorethan in der im Referenzbeispiel 4 beschriebenen Weise.

Schmelzpunkt: 84–86°C.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 3,65–3,84 (4H, q-ähnlich), 3,96–4,18 (4H, m), 4,64 (2H, s)

IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 3420, 2940, 1710, 1500

Referenzbeispiel 8**Herstellung von 2-(2-Chlorethyl)-6,7-dihydro-5H-1,2,4-triazol[3,1-b]-1,3-oxazin-3(2H)-on**

Man erhält die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle aus 6,7-Dihydro-5H-1,2,4-triazol[3,4-b]-1,3-oxazin-3(2H)-on und 1-Brom-2-chlorethan in der im Referenzbeispiel 4 beschriebenen Weise.

Schmelzpunkt: 95–96°C.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 2,16 (2H, m), 3,74 (4H, t), 4,01 (2H, dt), 4,37 (2H, t)

Referenzbeispiel 9**Herstellung von 2-(2-Chlorethyl)-2,5,6,8-tetrahydro-3H-1,2,4-triazol[3,4-c]-1,4-thiazin-3-on**

Man erhält die Titelverbindung in Form eines farblosen kristallinen Pulvers aus 2,5,6,8-Tetrahydro-3H-1,2,4-triazol[3,4-c]-1,4-thiazin-3-on und 1-Brom-2-chlorethan in der im Referenzbeispiel 4 beschriebenen Weise.

Schmelzpunkt: 86–88°C.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 2,98 (2H, t), 3,68 (2H, m), 4,10 (2H, t), 4,8 (4H, m)

Beispiel 26**Herstellung von 2-[2-[4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methylen]-piperidin-1-yl]-ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on**

2-(2-Chlorethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on (26,8g), 31,5g Natriumjod und 400ml Acetonitril erhitzt man 30 min unter Rückfluß. Zu der Reaktionsmischung gibt man 38,2g 4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methylen]-piperidin und 27,6g Kaliumcarbonat und erhitzt anschließend 8h unter Rückfluß. Man filtriert unlösliches Material ab und engt das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Man löst den Rückstand in 200ml Chloroform und gibt die Lösung auf eine Säule mit 550g Kieselgel und eluiert mit Chloroform, wobei man 53,0g der Titelverbindung als ölige Substanz erhält.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,7–2,2 (4H, m), 2,2–2,9 (12H, m), 3,6 (2H, t-ähnlich), 3,92 (2H, t), 6,9–7,2 (8H, m)

Beispiel 27**Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)-methylen]-piperidin-1-yl]-ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on**

Man löst 2,0g 2-[2-(4-Methylbenzolsulfonyloxy)ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on, 2,8g 4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]piperidin und 2ml Triethylamin in 100ml Tetrahydrofuran und erhitzt die Lösung 16h unter Rückfluß. Man

engt die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein, gibt 100 ml Wasser zum Rückstand und extrahiert anschließend mit 100 ml Chloroform. Die Chloroformlösung engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein und gibt den Rückstand auf eine Säule mit 30 g Kieselgel und eluiert mit einer 20:1 (V/V)-Mischung aus Chloroform und Ethanol, wobei man 2,4 g der Titelverbindung als ölige Substanz erhält.

Beispiel 28

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]piperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-a]pyridin-3(2H)-on-Hydrochlorid-Ethanolat

Man löst 53,0 g 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]piperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-a]pyridin-3(2H)-on, erhalten in Beispiel 26, in 200 ml Ethanol und gibt 20 ml konzentrierte Salzsäure zu der Lösung. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Man kristallisiert den Rückstand aus einer geringen Menge Ethanol und gibt eine 1:1 (V/V)-Mischung aus Ethanol und Ethylether zu und filtriert ab, wobei man 39,5 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 129–131°C.

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,07 (3H, t), 1,5–2,0 (4H, b), 2,2–2,75 (4H, m), 2,8–3,8 (10H, m), 3,43 (2H, q), 4,12 (2H, t-ähnlich), 7,14 (4H, s), 7,23 (4H, s)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1695, 1599, 1506, 1449, 1218

Elementaranalyse für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$:

berechnet: (%): C 63,09; H 6,62; N 10,51

gefunden: (%): C 62,78; H 6,73; N 10,65

Beispiel 29

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]piperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on-Hydrochlorid-Isopropanolat

Man löst 2,3 g 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]piperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on, erhalten gemäß Beispiel 27, in 50 ml Isopropanol und gibt 2 ml konzentrierter Salzsäure zu. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus einer geringen Menge Isopropanol. Man gibt eine 1:1 (V/V)-Mischung aus Isopropanol und Ethylether zu den Kristallen und filtriert, wobei man 2,3 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 139–141°C.

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,04 (6H, d), 1,6–2,0 (4H, bs), 2,2–2,75 (4H, m), 2,9–3,8 (10H, bs), 3,8 (1H, q), 4,1 (2H, t-ähnlich), 7,16 (4H, s), 7,23 (4H, s)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1695, 1596, 1506, 1452, 1212

Elementaranalyse für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}$:

berechnet: (%): C 63,67; H 6,82; N 10,24

gefunden: (%): C 63,39; H 6,59; N 10,35

Beispiel 30

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]piperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on-Hydrochlorid

2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]piperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on-Hydrochlorid-Ethanolat (39,0 g), erhalten gemäß Beispiel 28, kristallisiert man zweimal aus einer Mischung einer geringen Menge Methanol und Ethylether um, wobei man 20 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 183–185°C.

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,68–2,0 (4H, m), 2,3–3,8 (14H, m), 4,11 (2H, t-ähnlich), 7,18 (4H, s), 7,22 (4H, s)

NMR-Spektrum (D_2O) δ : 1,8–2,35 (4H, b), 2,6–3,1 (6H, bm), 3,4–4,05 (8H, m), 4,38–4,65 (2H, b), 7,0–7,5 (8H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 2380, 1710, 1600, 1580, 1505, 1210

Elementaranalyse für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$:

berechnet: (%): C 64,13; H 6,00; N 11,51

gefunden: (%): C 63,85; H 6,11; N 11,44

Beispiel 31

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]piperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on-Monomaleat

Man löst 4,5 g 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]piperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on, erhalten gemäß Beispiel 26, in 50 ml Ethanol und gibt 1,16 g Maleinsäure zu der Lösung. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus einer Mischung von Ethanol und Ethylether um, wobei man 4,7 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 144–145°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,74–2,02 (4H, m), 2,13–2,76 (4H, m), 2,86–3,63 (10H, m), 4,01 (2H, t-ähnlich), 6,08 (2H, s), 7,14 (4H, s), 7,22 (4H, s)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1710, 1581, 1509, 1455, 1356, 1224

Elementaranalyse für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$:

berechnet: (%): C 63,59; H 5,69; N 9,89

gefunden: (%): C 63,47; H 5,68; N 9,70

Beispiel 32

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)-methyl]piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]-azepin-3-on

In der im Beispiel 26 beschriebenen Weise erhält man aus 2-[2-Chlorethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]-azepin-3-on und 4-[Bis(4-fluorphenyl)methyl]piperidin die Titelverbindung als ölige Substanz.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,53–1,95 (6H, m), 2,2–2,47 (4H, m), 2,47–2,87 (8H, m), 3,6–3,84 (2H, m), 3,92 (2H, t), 6,9–7,2 (8H, m)

Beispiel 33

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methyl]-piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on-Hydrochlorid-Ethanolat

Man löst 30,0g 2-[2-[4-Bis(4-fluorphenyl)methyl]piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on, erhalten gemäß Beispiel 32, in 200ml Ethanol und gibt 20ml konzentrierter Salzsäure zu. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus einer geringen Menge Ethanol. Man gibt eine 1:1 (V/V)-Mischung aus Ethanol und Ethylether zu den Kristallen und filtriert, wobei man 22,3g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 118–122°C.

NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,07 (3H, t), 1,4–1,95 (6H, b), 2,22–2,8 (4H, m), 2,8–4,0 (10H, m), 3,43 (2H, q), 4,15 (2H, t-ähnlich), 7,16 (4H, s), 7,24 (4H, s)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1695, 1587, 1506, 1482, 1443, 1218

Elementaranalyse für $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$:

berechnet: (%) C 59,28; H 6,82; N 10,24

gefunden: (%) C 68,95; H 6,97; N 10,01

Beispiel 34

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methyl]-piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazolo-[4,3-a]azepin-3-on-Hydrochlorid-Hemihydrat

2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methyl]-piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on-Hydrochlorid-Ethanolat (22,0g), erhalten gemäß Beispiel 33, kristallisiert man zweimal aus einer Mischung einer geringen Menge Methanol und Ethylether um, wobei man 17,0g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelztemperatur: 119–121°C.

NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ : 1,4–1,96 (6H, m), 2,2–4,0 (14H, m), 4,15 (2H, t-ähnlich), 7,18 (4H, s), 7,26 (4H, s)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1700, 1590, 1505, 1480, 1440, 1220

Elementaranalyse für $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$:

berechnet: (%) C 63,58; H 6,33; N 10,99

gefunden: (%) C 63,66; H 6,47; N 10,97

Beispiel 35

Herstellung von 2-[2-[4-[(4-Fluorphenyl)(phenyl)methyl]piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazolo[4,3-a]azepin-3-on

In der im Beispiel 27 beschriebenen Weise erhält man aus 2-[2-(4-Methylbenzolsulfonyloxy)ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on und 4-[(4-Fluorphenyl)(phenyl)methyl]piperidin die Titelverbindung als ölige Substanz.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,5–2,0 (6H, m), 2,28–2,9 (12H, m), 3,68–3,9 (2H, m), 3,92 (2H, t), 6,8–7,5 (9H, m)

Beispiel 36

Herstellung von 2-[2-[4-[(4-Fluorphenyl)(phenyl)methyl]piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazolo-[4,3-a]azepin-3-on-Hydrochlorid-Ethanolat

Man löst 1,9g 2-[2-[4-[(4-Fluorphenyl)(phenyl)methyl]piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazolo-[4,3-a]azepin-3-on, erhalten gemäß Beispiel 35, in 20ml Ethanol und gibt 1ml Salzsäure zu. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus einer geringen Menge Ethanol. Man gibt eine 1:1 (V/V)-Mischung aus Ethanol und Ethylether zu und filtriert, wobei man 1,4g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 118–120°C.

NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,05 (3H, t), 1,3–1,9 (6H, m), 2,2–2,8 (6H, m), 2,8–3,9 (8H, m), 3,45 (2H, q), 4,13 (2H, t-ähnlich), 7,05–7,50 (9H, m)

IR-Spektrum ν (KBr): 1715

Elementaranalyse für $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$:

berechnet: (%) C 65,83; H 7,24; N 10,06

gefunden: (%) C 65,52; H 7,26; N 10,25

Beispiel 37

Herstellung von 2-[2-[4-(Diphenylmethyl)piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on-Hydrochlorid-Ethanolat

Man löst 3,4g 2-[2-[4-(4-Methylbenzolsulfonyloxy)ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on, 3,0g 4-(Diphenylmethyl)piperidin und 2ml Triethylamin in 100ml Tetrahydrofuran und erhitzt die Lösung 16h unter Rückfluß. Man engt die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und gibt 100ml Wasser zum Rückstand. Die Mischung extrahiert man mit 100ml Chloroform und engt die Chloroformlösung unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Den Rückstand unterwirft man einer Säulenchromatographie unter Verwendung von 20g Kieselgel. Man eluiert mit einer 20:1 (V/V)-Mischung aus Chloroform und Ethanol, wobei man eine ölige Substanz erhält. Das Produkt löst man in 100ml Ethanol und gibt 2ml konzentrierter Salzsäure zu. Anschließend engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Der Rückstand

wird aus Isopropanol kristallisiert und anschließend aus einer Mischung von Ethanol und Ethylether umkristallisiert, wobei 3,4 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhalten werden.

Schmelzpunkt: 117–119°C

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,06 (3H), 1,4–1,9 (6H, bs), 2,2–2,8 (6H, m), 2,8–3,8 (8H, m), 3,48 (2H, q), 4,13 (2H, t-ähnlich), 7,05–7,60 (10H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 1705, 1590

Elementaranalyse für C₂₇H₃₂N₄O · HCl · C₂H₆O:

berechnet: (%): C 68,15; H 7,69; N 10,96

gefunden: (%): C 67,37; H 7,48; N 11,01

Beispiel 38

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-Fluorphenyl)-methylen]piperidin-1-yl]ethyl]-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on-Hydrochlorid
In der im Beispiel 37 beschriebenen Weise erhält man aus 2-[2-(4-Methylbenzolsulfonyloxy)ethyl]-1,2,4-triazol 4,3-a pyridin-3(2H)-on und 4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]piperidin die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle.

Schmelzpunkt: 127–129°C

NMR-Spektrum (DMSO-d₆) δ: 2,2–3,8 (10H, m), 4,42 (2H, t-ähnlich), 6,70 (1H, m), 7,13 (4H, s), 7,30 (4H, s), 7,30 (2H, m), 7,93 (1H, d)

IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 1710, 1640, 1600, 1540, 1505, 1440, 1220

Elementaranalyse für C₂₆H₂₄F₂N₄O · HCl:

berechnet: (%): C 64,66; H 5,22; N 11,60

gefunden: (%): C 64,34; H 5,54; N 11,52

Beispiel 39

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)-methylen]piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-c]-1,2,4-triazol-3-on
In der im Beispiel 26 beschriebenen Weise erhält man aus 2-(2-Chlorethyl)-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-c]-1,2,4-triazol-3-on und 4[Bis(4-fluorphenyl)methylen]piperidin die Titelverbindung als ölige Substanz.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 2,3–3,0 (14H, m), 3,7–4,0 (4H, m), 6,9–7,2 (8H, m)

Beispiel 40

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-c]-1,2,4-triazol-3-on-Hydrochlorid-Methanolat

Man löst 2,5 g 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-c]-1,2,4-triazol-3-on, erhalten gemäß Beispiel 39, in Ethanol und gibt 1 ml konzentrierte Salzsäure zu. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus einer Mischung von Isopropanol und Methanol, wobei man 1,65 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 123–125°C

NMR-Spektrum (DMSO-d₆) δ: 2,8–3,4 (8H, m), 3,0–3,6 (9H, m), 3,63 (2H, t), 4,10 (2H, t-ähnlich), 7,14 (4H, s), 7,22 (4H, s), 11,4 (1H, b)

IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 3400, 2950, 2550, 1680, 1600, 1500, 1220

Elementaranalyse für C₂₆H₂₆F₂N₄O · HCl · CH₄O:

berechnet: (%): C 61,84; H 6,19; N 11,09

gefunden: (%): C 62,01; H 6,37; N 11,39

Beispiel 41

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)-methylen]-piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,8-tetrahydro-3H-1,2,4-triazol-[3,4-c]-1,4-oxazin-3-on

In der im Beispiel 26 beschriebenen Weise erhält man aus 2-(2-Chlorethyl)-2,5,6,8-tetrahydro-3H-1,2,4-triazol-[3,4-c]-1,4-oxazin-3-on und 4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]-piperidin die Titelverbindung als ölige Substanz.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 2,37 (4H, m), 2,54 (4H, m), 2,72 (2H, t), 3,6–4,1 (6H, m), 4,62 (2H, s), 6,84–7,03 (8H, m)

Beispiel 42

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]-piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,8-tetrahydro-3H-1,2,4-triazolo-[3,4-c]-1,4-oxazin-3-on-Hydrochlorid

Man löst 3,3 g 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]-piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,8-tetrahydro-3H-1,2,4-triazol-[3,4-c]-1,4-oxazin-3-on, erhalten gemäß Beispiel 41, in Methanol und gibt 1 ml konzentrierte Salzsäure zu. Anschließend engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Der Rückstand wird aus Ethanol kristallisiert und anschließend aus einer Mischung von Methanol und Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei man 1,5 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 139–144°C

NMR-Spektrum (DMSO-d₆) δ: 2,4–2,7 (4H, m), 3,0–3,5 (6H, m), 3,56 (2H, t), 3,97 (2H, t), 4,15 (2H, t), 4,62 (2H, s), 7,14 (4H, s), 7,22 (4H, s), 11,29 (1H, b)

IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 3550, 2540, 1710, 1600, 1510, 1440

Elementaranalyse für C₂₆H₂₆F₂N₄O₂ · HCl:

berechnet: (%): C 61,41; H 5,56; N 11,46

gefunden: (%): C 61,04; H 5,83; N 11,36

Beispiel 43

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)-methylen]-piperidin-1-yl]ethyl]-6,7-dihydro-5H-1,2,4-triazol[3,4-b]-1,3-oxazin-3(2H)-on

In der im Beispiel 26 beschriebenen Weise erhält man aus 2-(2-Chlorethyl)-6,7-dihydro-5H-1,2,4-triazol[3,4-b]-1,3-oxazin-3(2H)-on und 4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]-piperidin die Titelverbindung als ölige Substanz.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 2,0–2,6 (10H, m), 2,70 (2H, t), 3,6–3,9 (4H, m), 4,34 (2H, m), 6,8–7,03 (8H, m)

Beispiel 44

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]-piperidin-1-yl]ethyl]-6,7-dihydro-5H-1,2,4-triazol-[3,4-b]-1,3-oxazin-3(2H)-on-Hydrochlorid-Hemihydrat

Man löst 1,6 g 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]-piperidin-1-yl]ethyl]-6,7-dihydro-5H-1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3-oxazin-3(2H)-on, erhalten gemäß Beispiel 43, in 50 ml Ethanol und gibt 0,5 ml konzentrierte Salzsäure zu. Anschließend engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Der Rückstand wird aus Ethanol kristallisiert und anschließend aus einer Mischung von Ethanol und Isopropanol umkristallisiert, wobei man 0,85 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 138–139°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 2,1 (2H, m), 2,5 (2H, m), 3,0–3,7 (10H, m), 4,01 (2H, t), 4,35 (2H, t), 7,13 (4H, s), 7,21 (4H, s), 10,86 (1H, b)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3450, 1710, 1620, 1510

Elementaranalyse für $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$:

berechnet: (%): C 60,30; H 5,67; N 11,25

gefunden: (%): C 60,19; H 5,65; N 11,12

Beispiel 45

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)-methylen]-piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,8-tetrahydro-3H-1,2,4-triazolo[3,4-c]-1,4-thiazin-3-on

In der im Beispiel 26 beschriebenen Weise erhält man aus 2-(2-Chlorethyl)-2,5,6,8-tetrahydro-3H-1,2,4-triazolo-[3,4-c]-1,4-thiazin-3-on und 4-[Bis(4-fluorphenyl)-methylen]piperidin die Titelverbindung als ölige Substanz.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 2,3–2,6 (8H, m), 2,75 (2H, t), 2,97 (2H, t), 3,66 (2H, s), 3,85 (2H, t), 3,93 (2H, t), 6,96 (4H, d), 7,04 (4H, s)

Beispiel 46

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]-piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,8-tetrahydro-3H-1,2,4-triazol[3,4-c]-1,4-thiazin-3-on-Hydrochlorid-Hemihydrat

Man löst 2,1 g 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methylen]piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,8-tetrahydro-3H-1,2,4-triazol[3,4-c]-1,4-thiazin-3-on, erhalten gemäß Beispiel 45, in 50 ml Ethanol und gibt 0,5 ml konzentrierte Salzsäure zu. Anschließend engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Der Rückstand wird aus Isopropanol kristallisiert und anschließend aus einer Mischung von Methanol und Isopropylether umkristallisiert, wobei man 1,73 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 178–180°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 2,9–3,8 (14H, m), 3,75 (2H, s), 4,16 (2H, t), 7,18 (8H, d), 11,2 (1H, b)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3450, 1720, 1600, 1506

Elementaranalyse für $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$:

berechnet: (%): C 58,42; H 5,49; N 10,90

gefunden: (%): C 58,31; H 5,78; N 10,77

Beispiel 47

Herstellung von 2-[2-[4-[Bis(4-methoxyphenyl)-methylen]-piperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on-Hydrochlorid-Monohydrat

Man erhitzt 2-(2-Chlorethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on (2,08 g), 3,1 g Natriumjodid und 100 ml Acetonitril 30 min unter Rückfluß, gibt anschließend 2,8 g Kaliumcarbonat zu und erhitzt 18 h unter Rückfluß. Man filtriert unlösliches Material ab und engt das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Den Rückstand löst man in 100 ml Chloroform und gibt die Lösung auf eine Säule mit 130 g Kieselgel und eluiert mit einer 15:1 (V/V)-Mischung aus Chloroform und Ethanol. Man engt das Eluat zur Trockene ein, löst den Rückstand in Ethanol, gibt 1 ml konzentrierter Salzsäure zu und engt zur Trockene ein. Den Rückstand kristallisiert man aus einer Mischung von Ethanol und Ethylether um, wobei man 0,85 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 199–203°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,7–2,0 (4H, m), 2,5–3,8 (14H, m), 3,8 (6H, s), 4,17 (2H, m), 6,9 (4H, d), 7,1 (4H, d)

Elementaranalyse für $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

berechnet: (%): C 63,56; H 7,05; N 10,59

gefunden: (%): C 63,62; H 6,72; N 10,35

Referenzbeispiel 10

Herstellung von 2-(3-Chlorpropyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

1. 2-[3-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on
5,6,7,8-Tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (4,8 g), 7,7 g 3-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propylbromid und 6,9 g wasserfreies Kaliumcarbonat erhitzt man in 100 ml Acetonitril 20 h unter Rückfluß. Man filtriert unlösliches Material ab und engt das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Den Rückstand gibt man auf eine Säule mit 30 g Kieselgel und eluiert mit Chloroform, wobei man 7,7 g der Titelverbindung als ölige Substanz erhält.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,3–1,9 (6H, m), 1,8–2,0 (6H, m), 2,55–2,85 (2H, m), 3,3–4,1 (8H, m), 4,6 (1H, bs)

2. 2-(3-Hydroxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Man löst 7,7 g 2-[3-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on in 50 ml Ethanol und gibt 10 ml konzentrierte Salzsäure zu und rührt anschließend 24 h. Die Reaktionsmischung engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Den Rückstand extrahiert man mit 100 ml Chloroform. Die Chloroformlösung gibt man auf eine Säule mit 30 g Kieselgel und eluiert mit einer 20:1 (V/V)-Mischung aus Chloroform und Ethanol, wobei man 3,0 g der Titelverbindung als ölige Substanz erhält.

NMR-Spektrum (DCI_3) δ : 1,50–2,05 (6H, bs), 2,70 (2H, m), 3,20 (2H, bs), 3,63 (2H, t), 3,90 (2H, m), 3,98 (2H, t)

3. 2-[3-Chlorpropyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on
 Man löst 3,0g 2-(3-Hydroxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on in 50ml Pyridin, gibt 4,3g p-Toluolsulfonylchlorid unter Eiskühlung zu und rührt anschließend 16h. Man engt die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck zur Trockne ein und gibt verdünnte Salzsäure zum Rückstand. Man extrahiert die Mischung mit 100ml Chloroform und engt die Chloroformlösung unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Den Rückstand gibt man auf eine Säule mit 20g Kieselgel und eluiert mit Chloroform, wobei man 1,4g der Titelverbindung als ölige Substanz erhält.
 NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,50–2,00 (4H, bs), 2,23 (2H, q), 2,68 (2H, m), 3,63 (2H, m), 3,82 (2H, m), 3,94 (2H, m)

Referenzbeispiel 11

Herstellung von 2-(3-Chlorpropyl)-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on

- 2-[3-[3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy]propyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on
 In der im Referenzbeispiel 10.1 beschriebenen Weise erhält man aus 2,5,6,7,8,9-Hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on und 3-(3,4,5,6-Tetrahydropyran-2-yloxy)propylbromid die Titelverbindung als ölige Substanz.
- 2-(3-Hydroxypropyl)-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on
 In der im Referenzbeispiel 10.2 beschriebenen Weise behandelt man 2-[3-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on mit einer Säure, wobei man die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.
 Schmelzpunkt: 62–64°C
 NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,50–2,05 (8H, bs), 2,70 (2H, m), 3,20 (1H, bs), 3,63 (2H, t), 3,90 (2H, m), 3,98 (2H, t)
 IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 3435, 1700, 1685, 1590, 1490, 1450, 1405

3. 2-(3-Chlorpropyl)-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on
 In der im Referenzbeispiel 10.3 beschriebenen Weise behandelt man 2-(3-Hydroxypropyl)-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on mit p-Toluolsulfonylchlorid, wobei man die Titelverbindung als ölige Substanz erhält.
 NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,50–2,00 (6H, bs), 2,23 (2H, q), 2,68 (2H, m), 3,63 (2H, m), 3,82 (2H, m), 3,94 (2H, m)

Referenzbeispiel 12

Herstellung von 4-(2-Fluor-4-morpholinobenzoyl)-piperidin-Hydrochlorid

Man suspendiert 2,30g 1-Acetyl-4-(2,4-difluorbenzoyl)-piperidin, 0,9ml Morpholin und wasserfreies Kaliumcarbonat in 30ml N,N-Dimethylformamid und erhitzt die Suspension unter Rühren 4 Tage auf 80°C. Man engt die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck zur Trockne ein und gibt 100ml Wasser zum Rückstand. Die Mischung wird mit 100ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung trocknet man über wasserfreiem Natriumsulfat. Man engt die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne ein und gibt die so erhaltene ölige Substanz auf eine Säule mit 50g Kieselgel und eluiert mit einer 20:1 (V/V)-Mischung aus Chloroform und Ethanol, wobei man 2,63g einer Mischung aus 1-Acetyl-4-(2-fluor-4-morpholinobenzoyl)-piperidin und 1-Acetyl-4-(4-fluor-2-morpholinobenzoyl)-piperidin erhält. Zu diesem Produkt gibt man 20ml konzentrierte Salzsäure und erhitzt 16h unter Rückfluß. Man extrahiert die Reaktionsmischung mit 100ml Chloroform und trennt die wäßrige Phase ab. Man macht die wäßrige Schicht mit Kaliumcarbonat basisch, extrahiert die Mischung mit 100ml Chloroform und trocknet die Chloroformlösung mit Natriumsulfat. Die Lösung engt man unter vermindertem Druck zur Trockne ein und den Rückstand löst man in 50ml Ethanol. Zu der Lösung gibt man 2ml konzentrierte Salzsäure, anschließend engt man unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Man gibt eine entsprechende Menge Ethanol zum Rückstand, den man kristallisiert, wobei man 0,6g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.
 Schmelzpunkt: 255°C
 NMR-Spektrum (DMSO-d₆) δ: 1,56–2,13 (4H, m), 2,72–3,57 (9H, m), 3,66–3,93 (4H, m), 6,69–7,08 (2H, m), 7,72 (1H, t)
 IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 3410, 2950, 2920, 2790, 2710, 2640, 2500, 1680, 1620, 1520

Referenzbeispiel 13

Herstellung von 4-(4-Fluor-2-morpholinobenzoyl)-piperidin-Hydrochlorid.

Nach dem Abfiltrieren des 4-(2-Fluor-4-morpholinobenzoyl)-piperidin-Hydrochlorids im Referenzbeispiel 12 engt man die Mutterlauge unter vermindertem Druck zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus einer Mischung von Ethanol und Aceton, wobei man 1,44g der Titelverbindung erhält.
 Schmelzpunkt 177–181°C
 NMR-Spektrum (DMSO-d₆) δ: 1,59–2,06 (4H, m), 2,71–3,42 (9H, m), 3,62–3,94 (4H, m), 6,76–7,15 (2H, m), 7,35 (1H, dd)
 IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 3450, 2920, 2820, 2710, 2480, 1655, 1615, 1550

Beispiel 48

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]ethyl]-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Man löst 3,3g 2-[2-(4-Methylbenzolsulfonyloxy)ethyl]-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on, 2,8g 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin und 3ml Triethylamin in 100ml Tetrahydrofuran und erhitzt die Lösung 24h unter Rückfluß. Die Reaktionsmischung engt man unter vermindertem Druck zur Trockne ein und gibt zum Rückstand 100ml Wasser. Anschließend extrahiert man mit 100ml Chloroform. Die Chloroformlösung gibt man auf eine Säule mit 40g Kieselgel und eluiert mit einer 20:1 (V/V)-Mischung aus Chloroform und Ethanol, wobei man 1,9g der Titelverbindung in Form schwachgelber Kristalle erhält.
 Schmelzpunkt: 118–119°C
 NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,6–2,0 (4H, m), 2,0–2,4 (2H, m), 2,82 (2H, t), 2,85–3,3 (3H, m), 4,10 (2H, t), 6,43 (1H, m), 5,90–7,25 (4H, m), 7,6–8,04 (3H, m)
 IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 1710, 1680, 1600, 1545

Beispiel 49

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]ethyl]-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on-Hydrochlorid-Hemihydrat
 Man löst 1,8g 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on, erhalten gemäß Beispiel 48, in 30ml Methanol und gibt 1 ml konzentrierte Salzsäure zu. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockne ein und

kristallisiert den Rückstand aus einer Mischung von Methanol und Ethanol um, wobei man 1,2 g der Titelverbindung in Form schwachgelber Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 225–237°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,8–2,2 (4 H, bm), 2,9–4,0 (7 H, m), 4,42 (2 H, t-ähnlich), 6,65 (1 H, m), 7,2–7,6 (4 H, m), 7,8–8,25 (3 H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1 710, 1 670, 1 640, 1 600, 1 545, 1 445

Elementaranalyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$:

berechnet: (%): C 58,04; H 5,60; N 13,54

gefunden: (%): C 57,79; H 5,56; N 13,41

Beispiel 50

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

In der im Beispiel 48 beschriebenen Weise erhält man aus 2-[2-(4-Methylbenzolsulfonyloxy)ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on und 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin die Titelverbindung in Form schwachgelber Kristalle.

Schmelzpunkt: 105–106°C

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,6–2,05 (8 H, m), 2,05–2,52 (2 H, m), 2,53–2,90 (4 H, m), 2,9–3,4 (3 H, m), 3,4–3,75 (2 H, m), 3,93 (2 H, t), 7,22 (2 H, t), 8,03 (2 H, dd)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1 705, 1 685, 1 600, 1 575, 1 500

Beispiel 51

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on-Hydrochlorid

Man löst 3,5 g 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on, erhalten gemäß Beispiel 50, in 100 ml Ethanol, gibt 2 ml konzentrierte Salzsäure zu. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus Aceton um, wobei man 3,2 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 217–219°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,6–2,4 (8 H, m), 2,4–2,8 (2 H, m), 2,8–4,0 (11 H, m), 7,25–7,57 (2 H, m), 7,95–8,25 (2 H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1 695, 1 598, 1 225

Elementaranalyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$:

berechnet: (%): C 58,75; H 6,41; N 13,70

gefunden: (%): C 58,67; H 6,42; N 13,63

Beispiel 52

Herstellung von 2-[3-[4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]propyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Man erhitzt 2-(3-Chlorpropyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (1,4 g) und 3 g Natriumiodid in 100 ml Tetrahydrofuran 20 min unter Rückfluß. Zu der Reaktionsmischung gibt man 2,1 g 4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin und 2 ml Triethylamin und erhitzt anschließend 8 h unter Rückfluß. Man engt die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und gibt den Rückstand auf eine Säule mit 30 g Kieselgel und eluiert mit einer 20:1 (V/V)-Mischung aus Chloroform und Ethanol. Die erhaltene ölige Substanz kristallisiert man aus Isopropylether, wobei man 1,2 g der Titelverbindung in Form schwachgelber Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 136–137°C

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,6–2,3 (12 H, m), 2,34–2,59 (2 H, m), 2,59–2,8 (2 H, m), 2,8–3,18 (2 H, m), 3,18–3,4 (1 H, m), 3,4–3,7 (2 H, m), 3,7–3,94 (2 H, t), 7,20 (2 H, t), 8,03 (2 H, dd)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1 695, 1 670, 1 595, 1 590, 1 500, 1 450, 1 410

Beispiel 53

Herstellung von 2-[3-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-propyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on-Hydrochlorid-Hemihydrat

Man löst 1,1 g 2-[3-[4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]-propyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on, erhalten gemäß Beispiel 52, in 50 ml Ethanol und gibt 1 ml konzentrierte Salzsäure zu. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus Aceton, wobei man 1,0 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 209–211°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,5–2,2 (10 H, m), 2,4–2,7 (2 H, m), 2,8–3,9 (9 H, m), 4,13 (2 H, t-ähnlich), 7,22–7,60 (2 H, m), 7,9–7,22 (2 H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1 690, 1 595, 1 580

Elementaranalyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$:

berechnet: (%): C 58,36; H 6,77; N 12,97

gefunden: (%): C 58,56; H 6,91; N 12,75

Beispiel 54

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on

In der im Beispiel 48 beschriebenen Weise erhält man aus 2-[2-(4-Methylbenzolsulfonyloxy)ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on und 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin die Titelverbindung als ölige Substanz.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,75 (10 H, bs), 2,0–2,4 (2 H, m), 2,5–2,75 (4 H, m), 2,9–3,3 (3 H, m), 2,77 (2 H, t), 3,90 (2 H, t), 7,0–7,45 (2 H, m), 7,8–8,1 (2 H, m)

Beispiel 55

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on-Hydrochlorid

Man löst 1,1 g 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on, erhalten gemäß Beispiel 54, in 50 ml Ethanol und gibt 1 ml konzentrierte Salzsäure zu. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus Aceton, wobei man 0,9 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmp. 229–231°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,4–1,85 (6 H, m), 1,85–2,2 (4 H, m), 2,57–2,8 (2 H, m), 2,9–4,0 (9 H, m), 4,14 (2 H, t-ähnlich), 7,25–7,6 (2 H, m), 7,96–8,25 (2 H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1695, 1597, 1580

Elementaranalyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$:

berechnet (%): C 59,64; H 6,44; N 13,25

gefunden (%): C 59,82; H 6,74; N 13,01

Beispiel 56

Herstellung von 2-[3-[4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]propyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on

In der im Beispiel 52 beschriebenen Weise erhält man aus 2-(3-Chlorpropyl)-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on und 4-(4-Fluorbenzoyl)piperazin die Titelverbindung als ölige Substanz.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,55 (12 H, m), 2,5 (2 H, t), 2,0–3,3 (5 H, m), 2,6–2,8 (2 H, m), 3,6–3,95 (4 H, m), 7,0–7,35 (2 H, m), 7,8–8,1 (2 H, m)

Beispiel 57

Herstellung von 2-[3-[4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]propyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]-azepin-3-on-Hydrochlorid

Man löst 0,7 g 2-[3-[4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]propyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on, erhalten gemäß Beispiel 56, in 50 ml Ethanol und gibt 1 ml konzentrierte Salzsäure zu. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus Aceton, wobei man 0,45 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 213–215°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,1–1,82 (6 H, m), 1,82–2,4 (6 H, m), 2,5–2,8 (2 H, m), 2,8–4,0 (11 H, m), 7,0–7,6 (2 H, m), 7,8–8,4 (2 H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1700, 1680, 1595, 1580

Elementaranalyse für $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$:

berechnet (%): C 60,47; H 6,92; N 12,82

gefunden (%): C 60,57; H 6,86; N 12,67

Beispiel 58

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-c]-1,2,4-triazol-3-on-Hydrochlorid

In der im Beispiel 52 beschriebenen Weise erhält man aus 2-(2-Chlorethyl)-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-c]-1,2,4-triazol-3-on und 4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin die Titelverbindung als ölige Substanz. Man löst das Produkt in 50 ml Ethanol und gibt 1 ml konzentrierte Salzsäure zu. Die Mischung engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus einer Mischung von Ethanol und Isopropylether um, wobei man 0,65 g der Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers erhält.

Schmelzpunkt: 215–217°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,8–2,2 (4 H, m), 2,3–2,5 (2 H, m), 2,66 (2 H, t-ähnlich), 3,0–3,7 (7 H, m), 3,64 (2 H, t), 4,10 (2 H, t), 7,38 (2 H, t), 7,38 (2 H, t), 8,10 (2 H, dd)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3450, 2450, 1700, 1600

Elementaranalyse für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$:

berechnet (%): C 57,79; H 6,13; N 14,19

gefunden (%): C 57,87; H 6,43; N 13,85

Beispiel 59

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-6,7-dihydro-5H-1,2,4-triazol[3,4-b]-1,3-oxazin-3(2H)-on

In der im Beispiel 52 beschriebenen Weise erhält man aus 2-(2-Chlorethyl)-6,7-dihydro-5H-1,2,4-triazol[3,4-b]-1,3-oxazin-3(2H)-on und 4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin die Titelverbindung als ölige Substanz.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,7–2,4 (8 H, m), 2,72 (2 H, t), 3,0–3,2 (3 H, m), 3,72 (2 H, t), 3,84 (2 H, t), 4,36 (2 H, t), 7,13 (2 H, t), 7,96 (2 H, dd)

Beispiel 60

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,8-tetrahydro-3H-1,2,4-triazol[3,5-c]-1,4-oxazin-3-on

In der im Beispiel 52 beschriebenen Weise erhält man aus 2-(2-Chlorethyl)-2,5,6,8-tetrahydro-3H-1,2,4-triazol[3,4-b]-1,4-oxazin-3-on und 4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle.

Schmelzpunkt: 127–129°C

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,7–1,9 (4 H, m), 2,0–2,4 (2 H, m), 2,74 (2 H, t), 2,9–3,2 (3 H, m), 3,69 (2 H, t), 3,85–4,07 (4 H, m), 4,64 (2 H, s), 7,13 (2 H, t), 7,96 (2 H, dd)

Beispiel 61

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,8-tetrahydro-3H-1,2,4-triazol[3,4-c]-1,4-oxazin-3-on-Hydrochlorid-Hemihydrat

Man löst 1,64 g 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,8-tetrahydro-3H-1,2,4-triazol[3,4-c]-1,4-oxazin-3-on, erhalten gemäß Beispiel 60, in 50 ml Ethanol und gibt 0,5 ml konzentrierte Salzsäure zu. Die Mischung engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Den Rückstand kristallisiert man aus Ethanol, wobei man 1,37 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 236–239°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,8–2,2 (4H, m), 3,0–3,9 (9H, m), 3,98 (2H, t), 4,17 (2H, t), 4,63 (2H, s), 7,38 (2H, t), 8,10 (2H, dd), 11,0 (1H, bs)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3300, 2520, 1690, 1600, 1490, 1440, 1420

Elementaranalyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$:

berechnet (%): C 54,35; H 6,25; N 13,34

gefunden (%): C 54,46; H 6,25; N 13,18

Beispiel 62

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on
In der im Beispiel 52 beschriebenen Weise erhält man 2-(2-Chlorethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on und 4-(4-Fluorbenzoyl)-4-hydripiperidin die Titelverbindung in Form schwachgelber Kristalle.

Schmelzpunkt: 165–167°C

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,58–2,07 (4H, m), 2,07–3,0 (12H, m), 3,58 (2H, m), 3,80 (1H, s), 3,92 (2H, t), 7,11 (2H, t), 8,07–8,30 (2H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1665, 1590, 1490

Beispiel 63

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on-Hydrochlorid

Man löst 2,2 g 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on, erhalten gemäß Beispiel 62, in 50 ml Ethanol und gibt 1 ml konzentrierte Salzsäure zu. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus einer Mischung von Ethanol und Ethylether um, wobei man 1,8 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 202–204°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,55–2,0 (4H, m), 2,0–2,4 (4H, m), 2,55 (2H, m), 2,9–3,7 (8H, m), 4,12 (2H, t), 7,35 (2H, t), 8,29 (2H, dd)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1715, 1685, 1600, 1500, 1440, 1260, 1240, 1150

Elementaranalyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$:

berechnet (%): C 56,53; H 5,93; N 13,19

gefunden (%): C 56,26; H 6,33; N 13,47

Beispiel 64

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]-azepin-3-on
In der im Beispiel 52 beschriebenen Weise erhält man aus 2-(2-Chlorethyl)-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]azepin-3-on und 4-(4-Fluorbenzoyl)-4-hydroxy-piperidin die Titelverbindung in Form schwachgelber Kristalle.

Schmelzpunkt: 156–158°C

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,55–2,05 (4H, m), 2,07–3,0 (12H, m), 3,78 (2H, m), 3,90 (1H, s), 3,92 (2H, t), 7,12 (2H, t), 8,1–8,32 (2H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1680, 1595

Beispiel 65

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]-azepin-3-on-Hydrochlorid

Man löst 2,6 g 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]ethyl]-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]-azepin-3-on, erhalten gemäß Beispiel 64, in 50 ml Ethanol und gibt 1 ml konzentrierte Salzsäure zu. Die Mischung engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Der Rückstand wird aus Ethylether kristallisiert und anschließend aus einer Mischung von Ethanol und Ethylether umkristallisiert, wobei man 2,2 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 195–197°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,70 (6H, bs), 1,8–2,4 (4H, m), 2,60 (2H, m), 3,0–3,8 (8H, m), 4,10 (2H, t), 7,33 (2H, t), 8,28 (2H, dd)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1705, 1605, 1515, 1490, 1445, 1420, 1220, 1165

Elementaranalyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$:

berechnet (%): C 57,46; H 6,43; N 12,76

gefunden (%): C 57,24; H 6,56; N 12,50

Beispiel 66

Herstellung von 2-[2-[trans-3-(4-Fluorphenyl)-4-(4-fluor-benzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

In der im Beispiel 52 beschriebenen Weise erhält man aus 2-(2-Chlorethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on und trans-3-(4-Fluorphenyl)-4-(4-fluorbenzoyl)piperidin die Titelverbindung als ölige Substanz.

500MHz-NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,77–1,88 (3H, m), 1,89–2,0 (3H, m), 2,28 (1H, t), 2,3 (1H, t), 2,67 (2H, t), 2,79 (2H, t), 3,08 (1H, dd), 3,15 (1H, bd), 3,35 (1H, dt), 3,55 (1H, dt), 3,61 (2H, dt), 3,91 (2H, dt), 6,86 (2H, t), 7,04 (2H, t), 7,16 (2H, m), 7,31 (2H, m)

Beispiel 67

Herstellung von 2-[2-{trans-3-(4-Fluorphenyl)-4-(4-fluorbenzoyl)piperidin-1-yl}ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-3H-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on-Maleat

Man löst 0,65 g 2-[2-{trans-3-(4-Fluorphenyl)-4-(4-fluorbenzoyl)piperidin-1-yl}ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on, erhalten gemäß Beispiel 66, in 50 ml Ethanol und gibt 0,16 g Maleinsäure zu. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus Wasser, wobei man 0,45 g der Titelverbindung in Form schwachgelber Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 90–95°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,5–1,95 (4H, bs), 2,10 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,9–3,75 (9H, m), 4,03 (2H, t-ähnlich), 4,23 (1H, m), 6,11 (2H, s), 6,92 (6H, m), 7,85–8,14 (2H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1700, 1600, 1515, 1360, 1225

Elementaranalyse für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$:

berechnet (%): C 61,85; H 5,54; N 9,62

gefunden (%): C 61,50; H 5,40; N 9,58

Beispiel 68

Herstellung von 2-[2-{4-(2,4-Difluorbenzoyl)piperidin-1-yl}ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

In der im Beispiel 52 beschriebenen Weise erhält man aus 2-(2-Chlorethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on und 4-(2,4-Difluorbenzoyl)piperidin die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,47–2,42 (10H, m), 2,50–3,26 (7H, m), 3,6 (2H, t), 3,9 (2H, t), 6,67–7,09 (2H, m), 7,68–8,04 (1H, m)

Man löst die erhaltenen Kristalle in Ethanol und gibt konzentrierte Salzsäure zu. Die Mischung engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Aceton und Isopropylether kristallisiert und anschließend aus einer Mischung von Ethanol und Isopropylether umkristallisiert, wobei man das Hydrochlorid-Hemihydrat der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 89°C (Zersetzung)

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,56–2,24 (10H, m), 2,44–3,88 (9H, m), 4,10 (2H, t), 7,15–7,60 (2H, m), 7,78–8,09 (1H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3440, 2950, 2530, 1695, 1610, 1495

Elementaranalyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$:

berechnet (%): C 55,11; H 6,01; N 12,85

gefunden (%): C 55,67; H 6,38; N 12,57

Beispiel 69

Herstellung von 2-[2-{4-(4-Fluor-2-morpholinobenzoyl)piperidin-1-yl}ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

In der im Beispiel 48 beschriebenen Weise erhält man aus 2-[2-(4-Methylbenzolsulfonyloxy)ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on und 4-(4-Fluor-2-morpholinobenzoyl)piperidin die Titelverbindung in Form einer schwachgelben, öligen Substanz.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,48–2,30 (11H, m), 2,63–2,79 (4H, m), 2,91–3,01 (6H, m), 3,22–3,94 (6H, m), 3,60 (2H, t), 6,66–6,86 (2H, m), 7,26 (1H, dd)

Beispiel 70

Herstellung von 2-[2-{4-(4-Fluor-2-morpholinobenzoyl)piperidin-1-yl}ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-a]pyridin-3(2H)-on-Hydrochlorid-Hemihydrat

Man löst 0,9 g 2-[2-{4-(4-Fluor-2-morpholinobenzoyl)piperidin-1-yl}ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on, erhalten gemäß Beispiel 69, in 50 ml Methanol und gibt 1 ml konzentrierte Salzsäure zu. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und kristallisiert die erhaltenen Kristalle aus einer Mischung von Methanol und Isopropylether um, wobei man 0,53 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 159–160°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,56–2,10 (11H, m), 2,77–3,04 (4H, m), 3,22–3,89 (12H, m), 4,09 (2H, t), 6,77–7,14 (2H, m), 7,24–7,46 (1H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3450, 2990, 1705, 1602

Elementaranalyse für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

berechnet (%): C 52,55; H 6,61; N 12,76

gefunden (%): C 52,30; H 6,70; N 12,61

Beispiel 71

Herstellung von 2-[2-{4-(4-Fluor-2-morpholinobenzoyl)piperidin-1-yl}ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

In der im Beispiel 48 beschriebenen Weise erhält man aus 2-[2-{4-(4-Methylbenzolsulfonyloxy)ethyl}-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on und 4-(2-Fluor-4-morpholinobenzoyl)piperidin die Titelverbindung in Form schwachgelber Kristalle.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,48–2,38 (11H, m), 2,62–2,81 (4H, m), 2,94–3,13 (2H, m), 3,23–3,37 (4H, m), 3,60 (2H, t), 3,78–3,97 (6H, m), 6,36–6,72 (2H, m), 7,79 (1H, dd)

Man löst die erhaltenen Kristalle in Methanol und gibt konzentrierte Salzsäure zu. Die Mischung engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Methanol und Isopropylether kristallisiert und anschließend aus einer Mischung von Methanol und Isopropylether umkristallisiert, wobei man das Hydrochlorid der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 242–245°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,56–2,10 (11 H, m), 2,83–3,88 (16 H, m), 4,10 (2 H, t), 6,03–7,02 (2 H, m), 7,60–7,87 (1 H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3450, 2950, 2850, 2320, 1695, 1655, 1615

Elementaranalyse für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$:

berechnet (%): C 58,35; H 6,37; N 14,17

gefunden (%): C 58,17; H 6,90; N 14,10

Beispiel 72

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-4-phenylpiperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol-[4,3-a]pyridin-3(2H)-on
In der im Beispiel 52 beschriebenen Weise erhält man aus 2-(2-Chlorethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on und 4-(4-Fluorbenzoyl)-4-phenylpiperidin die Titelverbindung in Form einer farblosen, öligen Substanz.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,8–2,9 (16 H, m), 3,59 (2 H, t-ähnlich), 3,85 (2 H, t), 6,89 (2 H, t), 7,3–7,5 (7 H, m)

Beispiel 73

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-4-phenylpiperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol-[4,3-a]pyridin-3(2H)-on-Hydrochlorid-Hydrat

Man löst 1,28 g 2-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-4-phenylpiperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on, erhalten gemäß Beispiel 72 in 50 ml Methanol und gibt 0,3 ml konzentrierte Salzsäure zu. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus einer Mischung von Ethanol und Ethylether. Anschließend kristallisiert man aus einer Mischung von Ethanol und Isopropylether um, wobei man 0,87 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 139–142°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,6–2,0 (4 H, m), 2,3–3,7 (14 H, m), 4,1 (2 H, t), 7,0–7,7 (9 H, m), 11,1 (1 H, bs)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3420, 1700, 1590, 1500, 1450, 1220

Elementaranalyse für $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

berechnet (%): C 62,08; H 6,41; N 11,14

gefunden (%): C 62,25; H 6,80; N 10,82

Beispiel 74

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

In der im Beispiel 52 beschriebenen Weise erhält man aus 2-(2-Chlorethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on und 4-(4-Chlorbenzoyl)piperidin die Titelverbindung in Form einer farblosen, öligen Substanz.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,7–2,5 (10 H, m), 2,5–2,8 (4 H, m), 2,9–3,4 (3 H, m), 3,5–3,7 (2 H, m), 3,90 (2 H, t), 7,48 (2 H, d), 7,92 (2 H, d)

Beispiel 75

Herstellung von 2-[2-[4-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on-Hydrochlorid

Man löst 3,7 g 2-[2-[4-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazol[4,3-a]pyridin-3(2H)-on, erhalten gemäß Beispiel 74, in 100 ml Ethanol und gibt 2 ml konzentrierte Salzsäure zu. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus einer Mischung von Ethanol und Ethylether, wobei man 3,2 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 245–248°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,7–2,2 (8 H, m), 2,5–2,7 (4 H, m), 3,2–3,8 (7 H, m), 4,0–4,3 (2 H, m), 7,65 (2 H, d), 8,15 (2 H, d)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1707, 1683, 1584, 1410

Elementaranalyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$:

berechnet (%): C 56,47; H 6,16; N 13,17

gefunden (%): C 56,58; H 6,02; N 12,87

Referenzbeispiel 14

Herstellung von 6,7,8,9-Tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion

Zu einer Lösung von 1,52 g 2-Amino-3,4,5,6-tetrahydropyridin in 30 ml Acetonitril gibt man 3,86 g Diphenylimidodicarboxylat. Nach 2stündigem Erhitzen unter Rückfluß wird die Mischung zur Trockene eingedunstet. Den Rückstand reinigt man durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Eluierungsmittel: Methanol-Chloroform), wobei man 1,97 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 185–187°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,6–1,9 (4 H, m), 2,65 (2 H, t), 3,64 (2 H, t), 11,39 (1 H, b)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3450, 3200, 3070, 1700, 1590, 1490, 1440, 1390

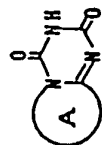
Elementaranalyse für $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$:

berechnet (%): C 50,30; H 5,43; N 25,14

gefunden (%): C 50,42; H 5,53; N 25,02

Die Verbindungen der Referenzbeispiele 15 bis 19 wurden in der im Referenzbeispiel 14 beschriebenen Weise hergestellt (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1



Referenz- beispiel		Schmp. (°C)	Elementaranalyse		Lsm.	NMR (δ)	IR ν (KBr) cm ⁻¹
			Summenformel	gef. (Z): (C, H, N) ber. (Z): (C, H, N)			
15		199-201	C ₆ H ₇ N ₃ O ₂ 47.06, 4.61, 27.44 46.90, 4.65, 27.13		DMSO-d ₆	2.87(2H, t), 2.07(2H, t), 3.82(2H, t), 11.25(1H, bs)	3430, 3210, 3080, 1740, 1710, 1690, 1630, 1440, 1410
16		152-153	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₂ 53.03, 6.12, 23.19 53.04, 6.21, 23.32		CDCl ₃	1.7(6H, m), 2.8(2H, m), 4.0(2H, m), 11.0(1H, bs)	3520, 3200-2800, 1730, 1670, 1600, 1480, 1420
17		>280	C ₅ H ₅ N ₃ O ₂ S 35.50, 1.79, 24.84 35.85, 1.95, 24.64		DMSO-d ₆	7.12(1H, d), 7.66(1H, d), 11.67(1H, ds)	3240, 3064, 1756, 1738, 1680, 1642, 1568, 1538, 1416
18		233-235	C ₅ H ₅ N ₃ O ₂ S 35.09, 2.94, 24.55 35.16, 2.89, 24.65		DMSO-d ₆	3.51(2H, dd), 4.22(2H, dd), 11.27(1H, bs)	3448, 3028, 1740, 1694, 1574, 1408
19		>280	C ₇ H ₅ N ₃ O ₂ 51.54, 3.09, 25.76 51.44, 2.79, 25.67		DMSO-d ₆	6.95(2H, m), 7.80(1H, ddd), 8.38(1H, d), 11.82(1H, bs)	3452, 2972, 2816, 1752, 1672, 1632, 1548

Referenzbeispiel 20**Herstellung von 3-Phenoxycarbonyl-2-oxazolidon**

Zu einer eisgekühlten Lösung von 5,0 g 2-Oxazolidon und 9,08 g Phenylchlorformiat in 50 ml Dichlormethan, tropft man unter Rühren 6,07 g Triethylamin. Nach 20minütigem Rühren gibt man Wasser zu der Lösung und engt die organische Schicht unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Den Rückstand kristallisiert man aus Hexan, wobei man 9,89 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 157–160°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 4,0–4,2 (2H, m), 4,3–4,5 (2H, m), 7,2–7,6 (5H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3520, 3200–2800, 1730, 1670, 1600, 1480, 1420

Elementaranalyse für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$:

berechnet (%): C 57,97; H 4,38; N 6,76

gefunden (%): C 57,78; H 4,36; N 6,78

Referenzbeispiel 21**Herstellung von 5-Methyl-3-phenoxycarbonyl-2-oxazolidon**

Die Titelverbindung wird in Form farbloser Kristalle aus 5-Methyl-2-oxazolidon und Phenylchlorformiat in der Referenzbeispiel 20 beschriebenen Weise hergestellt.

Schmelzpunkt: 116–119°C

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,53 (3H, d), 4,0 (1H, m), 4,50 (2H, m), 7,1–7,5 (5H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3448, 1812, 1728, 1592, 1484

Elementaranalyse für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$:

berechnet (%): C 59,72; H 5,01; N 6,33

gefunden (%): C 59,56; H 5,08; N 6,52

Referenzbeispiel 22**Herstellung von 3-Phenoxycarbonyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3-oxazin-2-on**

Man rührt eine Mischung von 23,8 g Bis(tri-n-butylzinn)-oxid und 4,8 g 3-Chlorpropylisocyanat 10 min bei Raumtemperatur und gibt 15,0 g Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) zu. Die Mischung wird 1 h bei 80°C gerührt und anschließend gekühlt. Zu der Mischung tropft man 6,26 g Phenylchlorformiat während 5 min und rührt die Mischung 30 min bei Raumtemperatur. Nach dem Abkühlen gibt man 80 ml Hexan zu der Mischung und filtriert den erhaltenen Niederschlag ab, wobei man 7,79 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmp.: 94–96°C

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 2,19 (2H, m), 3,91 (2H, t), 4,38 (2H, t), 7,1–7,5 (5H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 2924, 1808, 1788, 1696, 1480

Elementaranalyse für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$:

berechnet (%): C 59,72; H 5,01; N 6,33

gefunden (%): C 59,44; H 5,09; N 6,56

Referenzbeispiel 23**Herstellung von 3-(2-Chlorethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido-[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion**

Eine Lösung von 2,79 g Diethylazodicarboxylat in 5 ml Tetrahydrofuran tropft man zu einer Lösung von 2,0 g 6,7,8,9-Tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, hergestellt in Referenzbeispiel 14, 1,13 g 2-Chlorethanol und 4,2 g Triphenylphosphin in 40 ml Tetrahydrofuran. Nach 1stündigem Rühren engt man die Reaktionsmischung zur Trockene ein. Den Rückstand reinigt man, mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Eluierungsmittel: Methanol-Chloroform), wobei man ein Öl erhält, das aus einer Mischung von Aceton und Isopropylether umkristallisiert 1,2 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle liefert.

Schmelzpunkt: 61–63°C

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,8–2,2 (4H, m), 2,83 (2H, t), 3,77 (2H, t), 3,85 (2H, t), 4,28 (1H, t)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3390, 2976, 1730, 1678, 1594, 1484

Elementaranalyse für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$:

berechnet (%): C 47,07; H 5,26; N 18,30

gefunden (%): C 47,35; H 5,49; N 18,21

Referenzbeispiel 24**Herstellung von 3-(2-Bromethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion**

Die Titelverbindung erhält man in Form farbloser Kristalle aus 6,7,8,9-Tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion und 2-Bromethanol in der im Referenzbeispiel 23 beschriebenen Weise.

Schmelzpunkt: 64–66°C

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,8–2,1 (4H, m), 2,84 (2H, t-ähnlich), 3,59 (2H, t), 3,86 (2H, t-ähnlich), 4,33 (1H, t)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3396, 2976, 1730, 1678, 1594, 1484

Elementaranalyse für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$:

berechnet (%): C 39,44; H 4,41; N 15,33

gefunden (%): C 39,66; H 4,48; N 15,25

Referenzbeispiel 25**Herstellung von 3-(2-Bromethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion****1. Phenyl-N-(2-bromethyl)carbamate**

Zu einer eisgekühlten Suspension von 5,0 g 2-Bromethylaminhydrobromid und 3,91 g Phenylchlorformiat in 50 ml Dichlormethan gibt man 5,1 g Triethylamin. Man rührt die Mischung 2 h und gibt Wasser dazu. Die abgetrennte organische Phase engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Den Rückstand kristallisiert man aus Hexan, wobei man 5,33 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 57–60°C

NMR (CDCl_3) δ : 3,4 (4H, m), 5,6 (1H, b), 7,0–7,5 (5H, m)

2. 3-(2-Bromethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion

Zu einer eisgekühlten Suspension von 2,44 g Phenyl-N-(2-bromethyl)carbammat und 1,64 g Phenylchlorformiat in 25 ml Acetonitril tropft man 1,2 g Triethylamin. Nach 20minütigem Rühren bei der gleichen Temperatur rührt man die Mischung bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung engt man unter vermindertem Druck zur Trockene ein und extrahiert den Rückstand mit Chloroform. Nach Einengen der Chloroformlösung löst man den Rückstand in 20 ml Acetonitril und gibt eine Mischung von 1,35 g 2-Amino-3,4,5,6-tetrahydropyridin-Hydrochlorid und 2,02 g Triethylamin zu der Lösung. Nach 45minütigem Rühren bei 60°C konzentriert man die Mischung und extrahiert mit Chloroform. Das Lösungsmittel wird verdampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Eluierungsmittel: Methanol-Chloroform). Der nach Einengen des Eluats erhaltene Rückstand wird aus einer Mischung von Aceton und Isopropylether kristallisiert, wobei man 0,65 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 64–66°C

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,8–2,1 (4 H, m), 2,84 (2 H, t-ähnlich), 3,59 (2 H, t), 3,86 (2 H, t-ähnlich), 4,33 (2 H, t)

Referenzbeispiel 26

Herstellung von 3-(2-Bromethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido-[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion

Zu einer Mischung von 2,57 g Diphenylimidodicarboxylat, 1,50 g 2-Bromethanol und 3,41 g Triphenylphosphin in 30 ml Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren 2,26 g Diethylazodicarboxylat. Nach 2stündigem Rühren gibt man 0,98 g 2-Amino-3,4,5,6-tetrahydropyridin zu und rührt die Mischung 2 h bei Raumtemperatur. Man engt die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck zur Trockene ein und reinigt den Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Eluierungsmittel: Ethylacetat). Nach Einengen des Eluats kristallisiert man den Rückstand aus einer Mischung von Aceton und Isopropylether, wobei man die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 64–66°C

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ: 1,8–2,1 (4 H, m), 2,84 (2 H, t-ähnlich), 3,59 (2 H, t), 3,86 (2 H, t-ähnlich), 4,33 (1 H, t)

IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 3396, 2976, 1730, 1678, 1594, 1484

Elementaranalyse für C₉H₁₂BrN₃O₂:

berechnet (%): C 39,44; H 4,41; N 15,33

berechnet (%): C 39,58; H 4,62; N 15,13

Beispiel 27

Herstellung von 3-(2-Hydroxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido-[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion

Zu einer eisgekühlten Lösung von 0,46 g Natrium in 20 ml wasserfreiem Ethanol gibt man 2,69 g 2-Amino-3,4,5,6-tetrahydropyridin-Hydrochlorid. Nach 40minütigem Rühren bei Raumtemperatur filtriert man das unlösliche Material ab und engt das Filtrat zur Trockene ein. Den Rückstand löst man in 30 ml Acetonitril und gibt 4,14 g 3-Phenoxycarbonyl-2-oxazolidon zu. Die Mischung wird 1,5 h bei 60°C gerührt. Nach Einengen der Reaktionsmischung reinigt man den Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Eluierungsmittel: Methanol-Chloroform), wobei man 3,45 g der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 125–128°C

NMR-Spektrum (DMSO-d₆) δ: 1,8–2,1 (4 H, m), 2,69 (1 H, s), 2,82 (2 H, t), 3,86 (4 H, t-ähnlich), 4,14 (2 H, t)

IR-Spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 3293, 2960, 1730, 1684, 1602, 1504, 1452, 1416

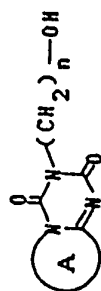
Elementaranalyse für C₉H₁₃N₃O₃:

berechnet (%): C 51,18; H 6,20; N 19,89

gefunden (%): C 50,83; H 6,43; N 19,64

Die Verbindungen der Referenzbeispiele 28 bis 31 wurden wie im Referenzbeispiel 27 beschrieben hergestellt (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2



Referenz- beispiel	R	Schmp: (°C)	Elementaranalyse			IR ν (KBr) cm^{-1}
			Summenformel	ber. (Z): (C, H, N)	gef. (Z): (C, H, N)	
28		2	119-121	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ 48.73, 5.62, 21.31 48.64, 5.64, 21.18	DMSO- d_6	2.09(2H, m), 2.90(2H, t), 3.50(2H, q), 3.7-4.0(4H, m) 3328, 2960, 1720, 1692, 1642, 1484, 1450
29		2	130-133	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ 53.32, 6.71, 19.65 52.96, 6.66, 19.38	CDCl_3	1.6-2.0(6H, m), 2.9(2H, m), 3.85(2H, t), 4.13(4H, t-like) 3340, 2944, 1726, 1680, 1596, 1476
30		2	102-105	$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 39.07, 4.21, 19.52 38.80, 4.05, 19.28	DMSO- d_6	3.4-3.6(4H, m), 3.78(2H, t), 4.23(2H, t), 4.70(1H, t) 3324, 1734, 1674, 1574, 1452, 1432
31		3	136-138	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ 53.32, 6.71, 18.65 53.31, 6.72, 18.68	DMSO- d_6	1.6-2.0(6H, m), 2.66(2H, t-like), 3.43(2H, q), 3.6-4.0(4H, m) 3312, 1730, 1674, 1592, 1490

Referenzbeispiel 32**Herstellung von 3-(1-Hydroxypropan-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion**

Die Titelverbindung wird in Form farbloser Kristalle aus 5-Methyl-3-phenoxy-carbonyl-2-oxazolidon, hergestellt gemäß Referenzbeispiel 21 und 2-Amino-3,4,5,6-tetrahydropyridin-Hydrochlorid in der im Referenzbeispiel 27 beschriebenen Weise hergestellt.

Schmelzpunkt: 109–112°C

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,3 (3 H, d), 1,7–2,1 (4 H, m), 2,80 (2 H, t), 3,34 (1 H, s), 3,6–3,9 (3 H, m), 4,09 (1 H, dd), 5,02 (1 H, m)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3300, 2948, 2884, 1660, 1606, 1490

Elementaranalyse für $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$:

berechnet (%): C 53,32; H 6,71; N 18,65

gefunden (%): C 53,26; H 6,89; N 18,82

Referenzbeispiel 33**Herstellung von 3-(2-Methansulfonyloxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion**

Zu einer eisgekühlten Lösung von 1,80 g 3-(2-Hydroxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, hergestellt gemäß Beispiel 27 und 1,20 g Triethylamin in 25 ml Acetonitril tropft man 1,17 g Methansulfonylchlorid. Nach 30minütigem Rühren engt man die Mischung zur Trockene ein und extrahiert den Rückstand mit Chloroform. Einengen mit Chloroform liefert 2,34 g der Titelverbindung als gelbes Öl.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,8–2,1 (4 H, m), 2,8 (2 H, t), 3,1 (3 H, s), 3,9 (2 H, t), 4,3 (2 H, t), 4,5 (2 H, t)

Referenzbeispiel 34**Herstellung von 3-[2-(4-Methylbenzolsulfonyloxy)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion**

Die Titelverbindung wurde in Form eines gelblichen Feststoffes aus 3-(2-Hydroxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, hergestellt gemäß Referenzbeispiel 27, und 4-Methylbenzolsulfonylchlorid in der im Referenzbeispiel 33 beschriebenen Weise hergestellt.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,8–2,1 (4 H, m), 2,44 (3 H, s), 2,81 (2 H, t-ähnlich), 3,83 (3 H, t-ähnlich), 4,3 (4 H, m), 7,32 (2 H, d), 7,77 (2 H, dd)

Beispiel 76**Herstellung von 3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion**

Eine Lösung von 3,3 g 3-(2-Methansulfonyloxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, hergestellt gemäß Referenzbeispiel 33, 1,01 g Triethylamin erhitzt man 4 h unter Rückfluß. Nach Einengen der Reaktionsmischung wird der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Man engt die Chloroformlösung zur Trockene ein und reinigt den Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Eluierungsmittel: Methanol–Chloroform), wobei man 2,17 g der Titelverbindung in Form gelber Kristalle erhält.

Schmelzpunkt: 170–172°C

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,8–2,2 (10 H, m), 2,26 (2 H, t), 2,81 (2 H, t), 3,0–3,3 (3 H, m), 3,84 (2 H, t), 4,06 (2 H, t), 7,13 (2 H, t), 7,95 (2 H, dd)

IR-Spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 1730, 1670, 1600, 1490, 1450, 1410

Elementaranalyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3$:

berechnet (%): C 62,99; H 6,29; N 13,99

gefunden (%): C 62,76; H 6,32; N 14,05

Beispiel 77**Herstellung von 3-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)-methyl]-piperidin-1-yl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion**

Die Titelverbindung wird als gelbes Öl aus 3-(2-Methansulfonyloxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dion, hergestellt gemäß Referenzbeispiel 33, und 4-[Bis(4-fluorphenyl)methyl]-piperidin in der im Beispiel 76 beschriebenen Weise hergestellt.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ : 1,8–2,0 (4 H, m), 2,3 (4 H, m), 2,5–2,8 (8 H, m), 3,8 (2 H, t), 4,07 (2 H, t), 6,96 (4 H, d), 7,04 (4 H, s)

Testbeispiel 1**Antagonistische Aktivität in bezug auf den Serotonin-2-Rezeptor**

Die zu testende und in gereinigtem Wasser gelöste Verbindung wurde oral an männliche SD-SLC-Ratten in einer Dosis von 10 mg/kg verabreicht. 30 min nach der Verabreichung wurden die Ratten mit Urethan (1 g/kg, i. p.) und α -Chloralose (80 mg/kg, i. p.) anästhetisiert. Eine Polyethylenkanüle wurde in die große Halsschlagader eingeführt, und der Blutdruck wurde mit einem Polygraph unter Verwendung eines Druckwandlers aufgezeichnet. 60 oder 180 min nach Verabreichung der Testverbindung wurden 300 $\mu\text{g/kg}$ Serotonin intravenös injiziert. Man beobachtete eine Steigerung des Blutdrucks. Die Serotonin 2 (im folgenden als 5-HT₂ bezeichnet)-antagonistische Aktivität der Testverbindung wurde berechnet als prozentuale Inhibierung der durch 5-HT₂ induzierten Steigerung des Blutdrucks. Die inhibierende Wirkung der Testverbindung wurde mit derjenigen Wirkung verglichen, die bei der mit der Trägerlösung behandelten Gruppe zu beobachten war. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3 gezeigt.

Testbeispiel 2**Antagonistische Aktivität in bezug auf die α_1 -Rezeptoren der sympathischen Nerven**

Die in gereinigtem Wasser gelöste Testverbindung wurde oral an männliche SD-SLC-Ratten in einer Dosis von 10 mg/kg verabreicht. 30 min nach der Verabreichung wurden die Ratten mit Urethan (1 g/kg, i. p.) und α -Chloralose (80 mg/kg, i. p.)

anästhetisiert. Eine Polyethylenkanüle wurde in die große Halsschlagader eingeführt, und der Blutdruck wurde mit einem Polygraph unter Anwendung eines Druckwandlers aufgezeichnet. 60 min nach Verabreichung der Testverbindung wurden 100 µg/kg Phenylephrin intravenös injiziert, um einen Anstieg des Blutdrucks zu verursachen. Die antagonistische Aktivität der Testverbindung in bezug auf die α_1 -Rezeptoren der sympathischen Nerven wurde berechnet als prozentuale Inhibierung der durch Phenylephrin induzierten Steigerung des Blutdrucks. Die inhibierende Wirkung der Testverbindungen wurde verglichen mit der Wirkung, die bei der mit der Trägerlösung behandelten Gruppe zu beobachten war. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3 gezeigt.

Testbeispiel 3

Toxizität bei Mäusen

Die in einer 1%igen Methylcelluloselösung gelöste oder suspendierte Testverbindung wurde oral an männliche ddy-Mäuse (4 oder 5 Mäuse pro Gruppe) in einer Dosis von 200 mg/kg einmal pro Tag an vier aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Die Zahl der toten Tiere pro Gruppe wurde vom nächsten Tag an bis zum Tag, an dem die letzte Verabreichung erfolgte, bestimmt. Als Kontrolle wurden 10 ml/kg einer 1%igen Methylcelluloselösung oral verabreicht. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3

Testverbindung	Antagonistische Aktivität		Toxizität (Todesrate)
	5-HT ₂	α_1	
	%	%	
Verbindung d. Beispiels 2	93*	9*	1/5
Verbindung d. Beispiels 3	93*	39*	0/5
Verbindung d. Beispiels 11	83*	0*	
Verbindung d. Beispiels 18	93*	6*	0/5
Verbindung d. Beispiels 20	83*	1*	
Verbindung d. Beispiels 21	93*	3*	
Verbindung d. Beispiels 34	90*	3*	1/4
Verbindung d. Beispiels 36	84*	3*	0/5
Verbindung d. Beispiels 44	89*	2*	2/5
Verbindung d. Beispiels 49	82*	3**	0/5
Verbindung d. Beispiels 51	95*	3*	0/5
Verbindung d. Beispiels 63	85*	0*	
Verbindung d. Beispiels 67	90*	4*	
Verbindung d. Beispiels 67	93*	17*	0/3
Verbindung d. Beispiels 75	96*	73*	5/5
Ketanserin Ritanserin	84*	5*	3/5

* 60 min nach der Verabreichung.

** 180 min nach der Verabreichung.

Testbeispiel 4

Bindungsaktivität an Serotonin-2-Rezeptoren

Eine männliche SD-Ratte wurde unter Anästhesie enthauptet, und die Stirnrinde wurde entfernt, um ein Membranpräparat zu erhalten. ³H-Ketanserin und Methysergid wurden als markierter Ligand und als nicht-spezifisches Bindungsreagens verwendet. Diese Reagentien und die Testverbindung wurden in einer 5% Methanol enthaltenden tris-Pufferlösung gelöst. Nach Inkubation wurde die Lösung durch einen GF/B-Glasfilter gesaugt. Die Radioaktivität des auf dem Filter gesammelten ³H-Ketanserins wurde mit einem Flüssigszintillationszähler gemessen. Aus den erhaltenen Radioaktivitätswerten wurde ein Scatchardplot hergestellt. Die Dissoziationskonstante der Serotonin-2-Rezeptoren und die Rezeptordichte des Membranpräparates wurden erhalten. Weiter erhielt man aus der Kurve für die Inhibierung der Rezeptorbindung durch die Testverbindung die 50% Inhibitorkonzentration. Die Dissoziationskonstante, die die Bindungsaffinität zu den Serotonin-2-Rezeptoren zum Ausdruck bringt, wurde berechnet. Es wurde gefunden, daß das Hydrochlorid des 3-[2-[4-(Fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4(3H)-dions (im folgenden als Verbindung A bezeichnet) eine Dissoziationskonstante von 15 nM für die Serotonin-2-Rezeptoren aufweist.

Testbeispiel 5

Effekt beim Modell eines akuten Herzinfarktes

Experimentelle Präparation:

Mischlingshunde (Körpergewicht 8 bis 20 kg) wurden unter Anästhesie künstlich beatmet und einer Thoracotomie auf der linken Seite unterzogen. Eine Nadelelektrode aus Platin wurde bis zu einer Tiefe von etwa 1 cm in das Myocard gelegt, das von der linken vorderen absteigenden Coronararterie (im folgenden als LDA bezeichnet) versorgt wird. Der Blutstrom im Myocardgewebe wurde mittels der Wasserstoff-Clearance-Methode bestimmt. Eine Polyethylenkanüle wurde in die Renalarterie eingeführt, und der Blutdruck und die Herzfrequenz wurden aufgezeichnet. Eine Kanüle wurde in die Femoralarterie zur Verabreichung des Arzneimittels eingeführt und eine weitere in die Halsschlagader, aus der Blutproben genommen wurden. Nach einer Stabilisierungsperiode wurde die LDA mit einer Klammer ligiert. 2 h nach der Ligatur wurde die Klammer, um Reperfusion zu ermöglichen. Nach einer Beobachtungszeit von 4 h wurde das Herz entnommen. Eine 1%ige Triphenyltetrazoliumchloridlösung wurde vom linken vorderen absteigenden Coronarast und eine 0,5%ige Evans-Blue-Lösung wurde von der Aorta jeweils mit einem Druck von ungefähr 80 mmHg infundiert. Die Lösungen wurden 15 min durch das Herz perfundiert, um eine Färbung zu bewirken. Das Herz wurde dann gewaschen und im Abstand von 1 cm vom Apex in einer zur längeren Achse senkrechten Richtung in Scheiben geschnitten. Jede Scheibe am linken Ventrikel wurde unterteilt in einen Bereich, der ein durch eine Evans-Blue-Färbung angezeigtes Herzinfarktrisiko darstellt (im folgenden als Risikobereich bezeichnet), und einen normalen Bereich.

Jeder Bereich wurde gewogen. Das Gewicht des linken Ventrikels (Summe des Risikobereiches und des normalen Bereiches) und das Gewicht des Risikobereiches jeder Scheibe wurden addiert, um das Gewicht des gesamten linken Ventrikels und das Gesamtgewicht des Risikobereiches zu erhalten. Weiter wurden für jede Scheibe die mit Evans-Blue nicht gefärbte Fläche des Risikobereiches und die Fläche des Herzinfarktgebietes im Risikobereich, die weiß blieb, d. h., die weder mit Evans-Blue blau noch mit Triphenyltetrazoliumchlorid rot gefärbt wurde, bestimmt, um das Verhältnis von infarzierten Bereichen zu dem gesamten linken Ventrikel (Infarktgröße) zu erhalten.

Verabreichung des Arzneimittels

Das Hydrochlorid der Verbindung A oder physiologische Kochsalzlösung wurden mittels Tropfinfusion in einer Geschwindigkeit von 1 ml/kg/h in einem Zeitraum, beginnend 20 min vor der Ligatur des linken vorderen absteigenden Coronarastes bis zum Ende des Versuchs, infundiert. Die Dosis an dem Hydrochlorid der Verbindung A war 1 mg/kg/h. Der Versuch wurde mit den beiden folgenden Gruppen durchgeführt.

1. Kontrollgruppe (11 Fälle): mit Kochsalzlösung behandelt
2. Testgruppe (12 Fälle): mit dem Hydrochlorid der Verbindung A behandelt

V Versuchsergebnisse

Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4

	Kontrollgruppe	Testgruppe
Myocard-Blutstrom (ml/min/100 g)	62 ± 9	89 ± 14*
Infarktgröße:		
Linkes Ventrikelgewicht (g)	68 ± 5	65 ± 5
Gewicht gefährlicher Bezirk (g)	21 ± 3	19 ± 2
Infarktgröße (%)	30 ± 7	11 ± 3*
Blutdruck (mmHg)	118 ± 4	103 ± 4*
Herzschlag (Schläge/min)	158 ± 8	150 ± 9

Die Werte bedeuten Mittelwerte ± S. E. M.

* $P < 0,05$

Die Ergebnisse in Tabelle 4 zeigen, daß nach Ligatur der LDA eine Reperfusion mit Blut zu einer Wiederherstellung des Myocard-Blutstroms von nur 60% des ursprünglichen Wertes vor der Ligatur bei der Kontrollgruppe führt, wohingegen bei der Testgruppe der einmal unterbrochene Myocard-Blutstrom im Vergleich zur Kontrollgruppe in signifikant höherem Maße wieder hergestellt wurde. Da kein wesentlicher Unterschied in den beiden Gruppen in bezug auf das Gewicht des linken Ventrikels und das Gewicht des Risikobereiches bestand, wurde das Ausmaß der Herzschiädigung als gleich betrachtet. Unter diesen Bedingungen reduziert die Verbindung A signifikant die Größe des Myocardinfarktes. Auf diese Weise wurde nachgewiesen, daß die Verbindung A wirkt, indem sie von Ischämie begleitete Störungen der Mikrozirkulation verbessert und das Myocard vor nekrotisierenden Veränderungen schützt. Es wurde auch bestätigt, daß die Verbindung A einen nur geringen Einfluß auf den Blutdruck hat. Die Verbindung A hat sich demzufolge als brauchbar für die Prävention und die Behandlung von ischämischen Herzerkrankungen erwiesen.

Testbeispiel 6

Effekt beim Angina-Pectoris-Modell

Experimentelle Präparation

Mischlingshunde (Körpergewicht 8 bis 20 kg) wurden unter Änästhesie mit Pentobarbital (30 mg/kg, i. v.) künstlich beatmet und links einer Thoracotomie unterzogen. Die LDA wurde vom Bindegewebe getrennt. Ein Silikonschlauch wurde teilweise okkludierend um die LDA herum angebracht, und eine Sonde zur Messung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes wurde in der Umgebung fixiert. Die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes wurde mit einem Puls-Doppler-Blutflowmeter bestimmt. Eine Kanüle wurde in den zur Okklusionsstelle der linken Coronararterie distalen Ast eingeführt und der Coronarblutdruck wurde bestimmt. Eine Polyethylenkanüle wurde in die Femoralarterie eingeführt, und der systemische Blutdruck und der Herzschlag wurden aufgezeichnet. Eine Kanüle wurde in die Femoralvene zur Verabreichung eines Arzneimittels eingeführt. Nach Stabilisierung der Präparation war die LDA teilweise okkludiert, so daß die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes um 20% reduziert wurde, um einen Angina Pectoris ähnlichen Zustand zu induzieren, bei dem die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes der LDA zyklisch reduziert ist.

Verabreichung des Arzneimittels

1 h nach Herstellen des oben beschriebenen Angina Pectoris ähnlichen Zustandes wurde das Maleat der Verbindung A in die Femoralvene in einer Dosis von 0,1 mg/kg verabreicht. Die zyklische Reduktion des Coronarstroms ging daraufhin zurück. Die Wirkung des Arzneimittels wurde ausgedrückt als Häufigkeit des Auftretens einer periodischen Reduktion der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Das Maleat der Verbindung A kam in physiologischer Kochsalzlösung gelöst zur Anwendung.

Testergebnisse

Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 5 gezeigt.

Tabelle 5

Dosis der Verbindung A	Häufigkeit der periodischen Reduktion des Blutstroms	
	vor Verabreichung	nach Verabreichung
0,1 mg/kg, i. v.	9,9 ± 2,5	2,3 ± 1,2**

Die Werte sind Mittelwerte ± S. E. M.

** p < 0,01 (verglichen mit dem Wert vor Verabreichung)

Tabelle 5 zeigt, daß die Verbindung A bei Verabreichung in niedriger Dosis signifikant die Häufigkeit der zyklischen Reduktion des Coronarstroms verglichen mit derjenigen vor der Verabreichung reduziert. Verbindung A hat sich demnach als wirksam zur Unterdrückung von Anginaanfällen erwiesen.

Testbeispiel 7

Toxizität bei Ratten

Die Toxizität des Maleats der Verbindung A bei Ratten nach 10tägiger oraler Verabreichung ist in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6

Dosis	Zahl der Versuchstiere	Zahl der toten Tiere
50 mg/kg (p. o.)	5	0
200 mg/kg (p. o.)	5	0
800 mg/kg (p. o.)	5	0

Die Erfindung wurde detailliert und anhand spezifischer Ausführungsformen beschrieben. Dem Fachmann offensichtliche Änderungen und Modifikationen fallen jedoch in den Rahmen der Erfindung.