



SCHWEIZERISCHE Eidgenossenschaft
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 649 539 A5

⑤ Int. Cl. 4: C 07 D 249/12
A 61 K 31/495

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

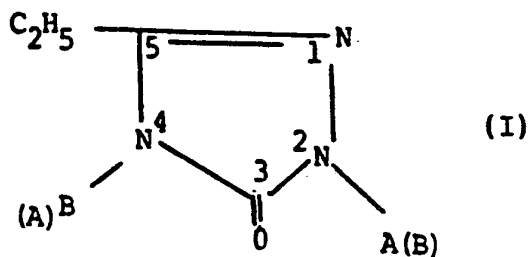
// (A 61 K 31/495, 31:41)

⑫ PATENTSCHRIFT A5

<p>⑳ Gesuchsnummer: 1615/82</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 15.03.1982</p> <p>⑳ Priorität(en): 16.03.1981 US 244464</p> <p>㉔ Patent erteilt: 31.05.1985</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 31.05.1985</p>	<p>⑦③ Inhaber: Bristol-Myers Company, New York/NY (US)</p> <p>⑦② Erfinder: Temple, Davis L., jun., Evansville/IN (US) Lobeck, Walter G., jun., Evansville/IN (US)</p> <p>⑦④ Vertreter: Bovard AG, Bern 25</p>
--	---

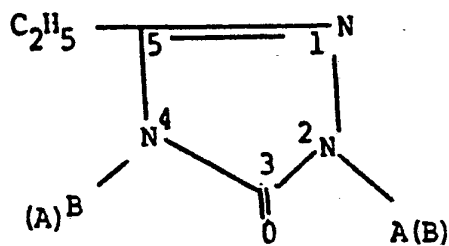
⑤④ Antidepressiv wirksame Piperazinyllalkyl-1,2,4-triazol-3-one.

⑤⑦ Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze. Die Symbole besitzen die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen. Die Verbindungen weisen eine antidepressive Wirkung auf. Sie werden durch Substitution von entsprechenden Triazol-Verbindungen in der 2- oder 4-Stellung erhalten.

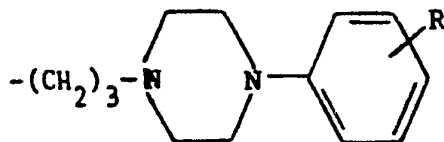


PATENTANSPRÜCHE

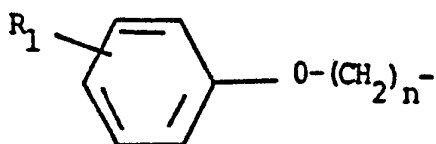
1. Verbindung der Formel



worin A eine Gruppe der Formel



und B eine Gruppe der Formel



bedeuten und worin R₁ Wasserstoff, Halogen oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen, n eine ganze Zahl von 2-4 und R Halogen bedeuten, sowie pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel I, worin R₁ Wasserstoff und n 2 bedeuten und worin R ein Chloratom in Meta-Stellung darstellt.

3. 2-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-5-äthyl-2,4-dihydro-4-(2-phenoxyäthyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on nach Anspruch 1 oder 2.

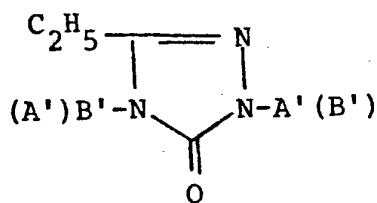
4. 2-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-5-äthyl-2,4-dihydro-4-(2-phenoxyäthyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid nach Anspruch 1 oder 2.

5. 4-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-5-äthyl-2,4-dihydro-2-(2-phenoxyäthyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on nach Anspruch 1 oder 2.

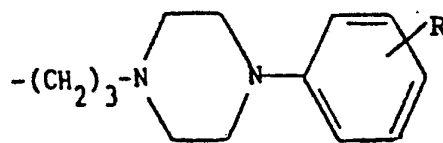
6. 4-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-5-äthyl-2,4-dihydro-2-(2-phenoxyäthyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid nach Anspruch 1 oder 2.

7. Pharmazeutisches Gemisch, enthaltend einen antidepressiv wirksamen Anteil einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-6 oder eines pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzes davon zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten Trägerstoff.

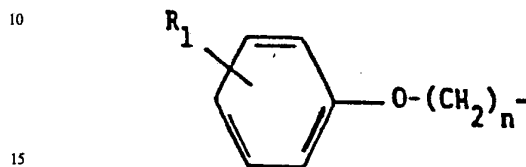
8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



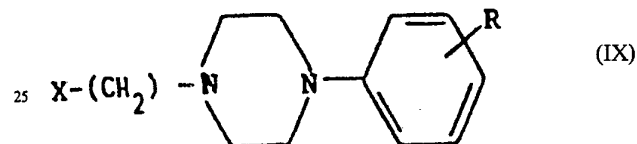
worin A' Wasserstoff oder ein 4-(Halogenphenyl)-piperazin-1-yl-propyl-Rest der Formel



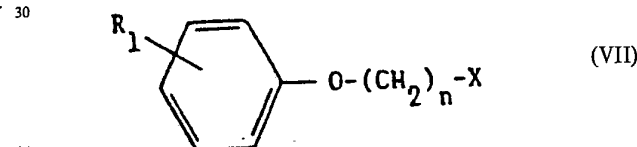
(I) bedeutet und worin B' Wasserstoff oder ein Phenoxyalkyl-Rest der Formel



darstellt, worin R Halogen, R₁ Wasserstoff, Halogen oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet, n eine ganze Zahl von 2-4 darstellt und einer der Reste A' oder B' Wasserstoff darstellt, mit einem Alkylierungsmittel der Formel



oder mit einem Alkylierungsmittel der Formel

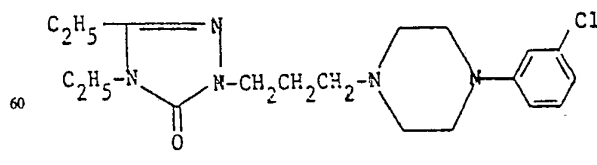


worin X einen abspaltbaren Rest darstellt, alkyliert.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass X Halogen bedeutet.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf heterocyclische 1,2,4-triazol-Derivate, auf ein Verfahren zu ihrer Herstellung und auf pharmazeutische Gemische, enthaltend diese Verbindungen als aktive Komponenten. Im besonderen bezieht sich die Erfindung auf 2-{3-[4-(Halogenphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-5-äthyl-4-(phenoxyalkyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one, 4-{3-[4-(Halogenphenyl)-piperazinyl]propyl}-5-äthyl-2,4-dihydro-2-(phenoxyalkyl)-3H-1,2,4-triazol-3-one sowie pharmazeutische Gemische, enthaltend diese Verbindungen, die geeignet sind für die Behandlung von Depressionen.

US-PS 3 857 845 (G. Palazzo) beschreibt die Verbindung 1-[3-(meta-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-3,4-diäthyl-2,1,2,4-triazolin-5-on der folgenden Strukturformel.

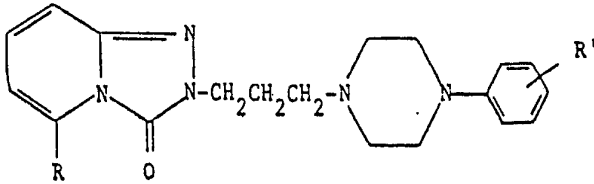


Diese Verbindung kann auch bezeichnet werden als 2-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-4,5-diäthyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on und der Kurzname dafür lautet Etoperidon.

In der genannten US-PS wird Etoperidon beschrieben als Verbindung mit typischen Eigenschaften eines Tranquilizers wie

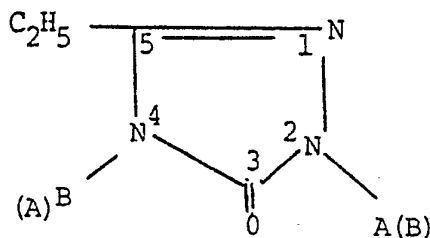
Sedierung, Wirkung der Aktivitätsreduktion gegenüber dem Experimentator und Erniedrigung der motorischen Aktivität. Daneben wird hypotensive und analgesische Wirkung beschrieben mit möglicher Verwendung als Anxiolytikum und Tranquillizer für Therapie beim Menschen.

US-PS 3 381 009 (G. Palazzo, et al.) enthält 1,2,4-triazolo-[4,3-a]pyridin der folgenden Formel

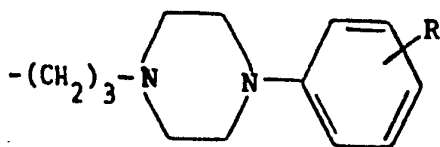


worin R Wasserstoff oder Methyl und R' Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen bedeuten. Diesen Verbindungen wird aufgrund der Ergebnisse aus Tierversuchen eine Tranquillizerwirkung, hypotensive und analgesische Wirkung zugeschrieben. Bezüglich der Tranquillizerwirkung umfasst das pharmakologische Profil Effekte wie Sedierung, Dämpfung der motorischen Aktivität, Hypotonie, in hohen Dosen beeinträchtigte Koordination der Muskeln und Ataxie, sowie Hemmung der konditionierten Reflexe bei der Ratte. Gemäss der letztgenannten Patentschrift weisen ermittelte Daten bezüglich adrenergischer und anti-serotonin-Wirkung darauf hin, dass die Verbindungen mehr den Neuroleptika wie Chlorpromazin ähneln als Tranquillizern wie Meprobamate. Die pharmakologischen Eigenschaften von 2-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-1,2,4-triazol-[4,3-a]pyridin-3(2H)-on werden im Detail beschrieben durch Silvestrini, et al., International Journal of Neuropharmacology, 7, 587-599 (1969). Die genannte Verbindung, bekannt unter dem Namen Trazodon, wurde bezüglich ihrer Wirkung eingehend untersucht und wird als äquivalentes Antidepressivum zu Imipramin betrachtet, jedoch mit fieberezeugender Nebenwirkung. [Fabre, et al., Current Therapeutic Research, 25 827-834 (1979).]

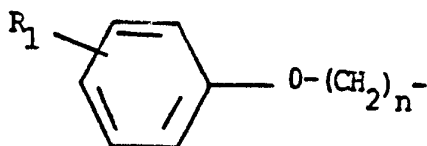
Vorliegende Erfindung bezieht sich auf Piperazinylalkyl-1,2,4-triazol-3-one der Formel



worin A eine Gruppe der Formel



und B eine Gruppe der Formel



darstellen und worin n eine ganze Zahl von 2-4, R Halogen und

R₁ Wasserstoff, Halogen oder Alkoxy bedeuten, sowie pharmazeutisch verwendbare Salze davon. Der Begriff «Halogen» umfasst im folgenden Fluor, Iod und insbesondere Brom und Chlor. Unter Alkoxy wird solches verstanden, mit 1-4 Kohlenstoffatomen wie Methoxy, Äthoxy, Tert.-Butoxy und ähnliche.

Die pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze sind diejenigen, bei denen das Anion die Toxizität und pharmakologische Wirkung des Salzes nicht beeinflusst, so dass die Salze als pharmakologische Äquivalenten der Basen der Formel I betrachtet werden können. Im allgemeinen werden Salze für medizinische Anwendung bevorzugt. In einigen Fällen haben die Salze physikalische Eigenschaften, welche sie besser geeignet machen für pharmazeutische Formulierungen, wie Löslichkeit, fehlende Hygroskopizität, Komprimierbarkeit bei der Tablettenherstellung und Kompatibilität mit anderen pharmazeutisch üblichen Träger- oder Hilfsstoffen. Die Salze werden hergestellt durch Reaktion einer Base der Formel I mit einer entsprechenden Säure, vorzugsweise durch Kontaktieren in Lösung. Sie können auch hergestellt werden durch Metathesis oder Behandeln mit einem Ionenaustauscherharz, unter Bedingungen, bei denen das Anion eines Salzes einer Substanz der Formel I ausgetauscht wird mit einem anderen Anion, wobei die nachfolgende Abtrennung der gewünschten Verbindung durch Ausfällen oder Extraktion oder durch Elution aus dem Ionenaustauscherharz möglich ist. Pharmazeutisch verwendbare Säuren für die Salzbildung sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Zitronensäure, Essigsäure, Benzoesäure, Mandelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Mucinsäure, Isethionsäure, Palmitinsäure, Heptansäure u.a.

In der am meisten bevorzugten Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I, worin R Meta-Chlor, R' Wasserstoff und n 2 bedeuten.

Verbindungen der Formel I sind nützlich als pharmakologische Wirkstoffe mit psychotropen Eigenschaften. Sie bewirken selektive Effekte auf das zentrale Nervensystem assoziiert mit antidepressiver Wirkung, was durch die nachfolgenden Tests nachgewiesen wurde.

Verhaltens-Test

- 40 Unterdrückung von bedingten Reflexen (CAR)
Verhütung von Reserpin-Ptoxis bei der Maus (antidepressiv)
45 Potentierung von alkoholischer Hypnose bei der Maus (Sedativum)

Referenz

- Albert, et. al., Pharmacologist, 4, 152, (1962)
Niemegeers, Industrial Pharmacology, Vol. 2 - Antidepressants, Ed. S. Fielding und H. Lal, S. 73-98, Futura, New York N.Y. (1975)
50 Bei diesen Tests bewirkte 2-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-5-äthyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on eine Unterdrückung von CAR bei der Ratte und ferner eine Hemmung, jedoch keine Umdrehung von Reserpin-Ptoxis bei der Maus. Diese Aktivität ist charakteristisch für die meisten klinisch nützlichen Antidepressiva. Sedierung ist ein häufiger Nebeneffekt bei antidepressiv wirksamen Verbindungen. Die Verbindung I a zeigte nur eine minimale Aktivität bei Potenzierung von alkoholischer Hypnose bei der Maus, was ein Zeichen ist für ein Fehlen dieser Nebenwirkung.
60 Als weitere Hinweise für die psychotrope Wirkung und die Spezifität der vorliegenden Verbindungen können die üblichen in vitro Rezeptor-Bindungsmethoden im zentralen Nervensystem verwendet werden. Einige Verbindungen (im folgenden als Liganden bezeichnet) zeigten eine bevorzugte Bindung an spezifische Stellen mit hoher Affinität in Hirngewebe, welche wichtig sind für psychotrope Aktivität oder eventuelle Nebeneffekte.
65 Die Hemmung der Bindung von radiomarkierten Liganden an solche spezifische Stellen hoher Affinität gilt als Mass für die

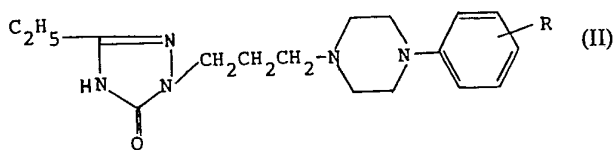
Fähigkeit einer Verbindung entsprechende Funktionen des zentralen Nervensystems zu beeinflussen oder um Nebenwirkungen in vivo zu verursachen.

Die folgenden Tests sowie auch weitere können verwendet werden zur Ermittlung des Profils der psychotropen Wirkung der vorliegenden Verbindungen.

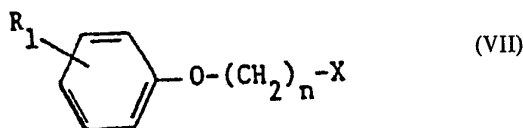
Rezeptorbindungs-Tests	Referenz
Dopamin	Burt. et al., Molec. Pharmacol. 12, 800 (1976), Science, 196, 326 (1977), Creese, et al. Science, 192, 481 (1976)
Cholinergisch	Amamura, et al., Proc. Natn. Acad. Sci. USA 71, 1725 (1974)
Alpha-Rezeptor	Crews, et al., Science 202, 322 (1978), Rosenblatt, et al., Brain Res. 160, 186 (1979), U'Prichard, et al., Science 199, 197 (1978), U'Prichard, et al., Molec. Pharmacol. 13, 454 (1977)
Serotonin Typ 2	Peroutka und Snyder, Molec. Pharmacol. 16, 687 (1979)

Gemäss den letztgenannten Tests bewirken Verbindungen der Formel I, worin R Meta-Chlor und R¹ Wasserstoff bedeuten, eine Hemmung von Serotoninbindung und die Verbindungen waren relativ inaktiv bezüglich Dopamin-Rezeptor-Bindung, Cholinergisch Rezeptor-Bindung und Alpha-Rezeptor-Bindung. Die letztgenannte Eigenschaft ist besonders signifikant, da Stoffe mit hoher Affinität für Alpha-Rezeptoren relativ zu Serotonin-Typ-2-Rezeptoren im allgemeinen Nebenwirkungen aufweisen wie Sedierung und Senkung des Blutdrucks. Demzufolge sind die vorliegenden Verbindungen und insbesondere die obengenannte Verbindung am meisten bevorzugte Erfindungsgegenstände und sie stellen verbesserte Antidepressiva dar mit minimalen Nebenwirkungen.

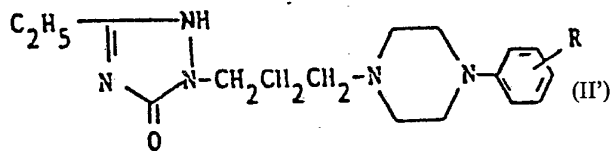
Gemäss vorliegender Erfindung werden die 2-Piperazinylalkyl-1,2,4-triazol-3-one der Formel I erhalten in einem Verfahren, bei dem ein 2-Piperazinylalkyltriazolon der Formel



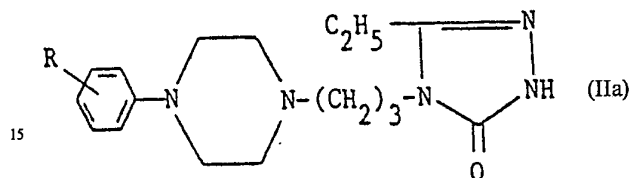
worin R Halogen in 2-, 3-, oder 4-Stellung des Phenylrings darstellt, mit einer geeigneten Alkalimetallbase, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat zum entsprechenden Alkalimetallsalz der Verbindung umgesetzt wird, worauf dieses Alkalimetallsalz der Verbindung der Formel II mit einem Phenoxyalkylhalogenid der Formel VII, worin n eine ganze Zahl von 2-4 und X Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom oder eine abspaltbare Gruppe wie Sulfat, Phosphat, Tosylat, Mesylat oder ähnliche darstellen, alkyliert wird.



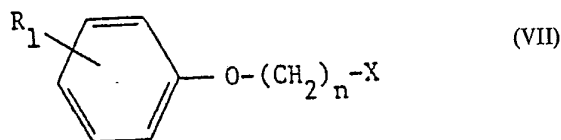
Die obenstehende Formel II umfasst ebenfalls eine tautomere Form der Verbindung der nachstehenden Formel II'



Die 4-Piperazinylalkyl-1,2,4-triazol-3-one der Formel I werden erhalten in einem Verfahren, bei dem ein 4-Piperazinylalkyltriazolon der Formel IIa



worin R Halogen in 2-, 3- oder 4-Stellung des Phenylrings bedeutet, mit einem Phenoxyalkylhalogenid der Formel

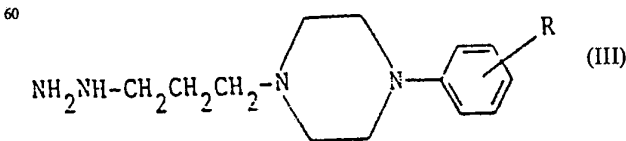


in Gegenwart einer geeigneten Alkalimetallbase wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat in einem reaktionsinerten Lösungsmittel wie Xylol oder Acetonitril oder ähnliche, umgesetzt wird.

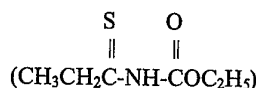
Die Durchführung der vorgenannten Reaktion erfolgt unter herkömmlichen Bedingungen, wie z.B. beschrieben für die Alkylierung in der Gabriel-Synthese [S. Gabriel, Ber. 20, 224 (1887)]. Im vorliegenden Fall werden die Ausgangsstoffe in einem reaktionsinerten Lösungsmittel bei Temperaturen von 50°C-200°C zusammengebracht. Acetonitril und Xylol sind besonders bevorzugte Lösungsmittel für die Durchführung der Reaktion, es können jedoch auch andere Lösungsmittel, welche nicht an der Reaktion teilnehmen, verwendet werden. Solche Lösungsmittel sind z.B. Benzol, Toluol, Dimethylformamid, n-Butanol und ähnliche. Die Reaktionsdauer ist bis zu einem gewissen Grad abhängig vom gewählten Lösungsmittel und Reaktionstemperatur. Bei niedrigen Temperaturen werden längere Reaktionszeiten gebraucht als bei höheren Temperaturen, bei denen die Alkylierung in kürzerer Zeit vollständig verläuft. Bei Verwendung von Acetonitril oder Xylol erfolgt die Reaktion in einer Zeit von 8-68 h.

Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I besteht in der Umsetzung eines Piperazinylalkyltriazolon der Formel II oder IIa mit einem Phenoxyalkylhalogenid der Formel VII in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonats wie Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat in Acetonitril.

Die 2-Piperazinylalkyltriazolon-Zwischenprodukte der Formel II werden vorzugsweise erhalten durch Alkylierung von Hydrazin mit 1-(Halogenphenyl)-4-(3-halogenpropyl)piperazin wobei 1-(Halogenphenyl)-4-(3-hydrazino-propyl)piperazin der Formel III

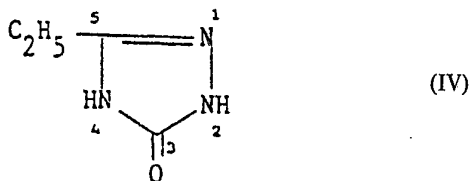


erhalten werden, welche dann mit N-Äthoxycarbonylthiopropionamid

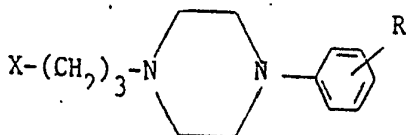


in einem reaktionsinerten Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur umgesetzt werden. Alkohole wie Äthanol sind besonders bevorzugt als Lösungsmittel bei dieser Reaktion die am besten bei Rückflusstemperatur erfolgt. Weitere geeignete Lösungsmittel sind Aceton, Acetonitril, Äthylacetat, Dimethylformamid, Äther wie Tetrahydrofuran und ähnliche.

Die 4-Piperazinylalkyltriazolon-Zwischenprodukte der Formel IIa werden hergestellt durch Erhitzen von N-Äthoxycarbonylthiopropionamid mit Hydrazin in Äthanol und ergeben das Triazolone der Formel

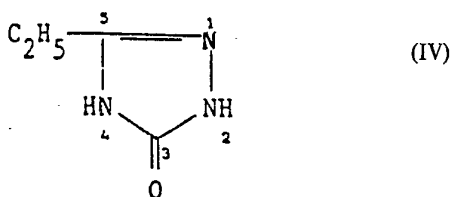


welches dann mit einem 1-(Halogenphenyl)-4-(3-halogenpropyl)piperazin der Formel



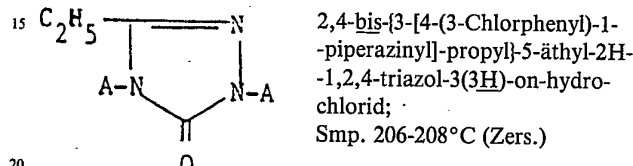
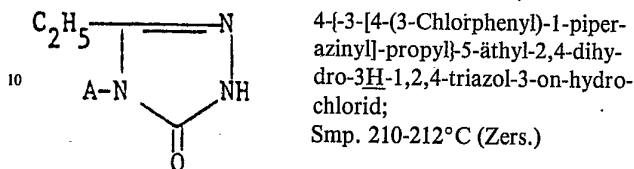
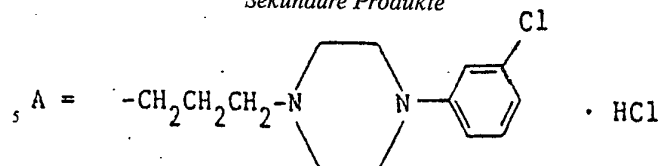
alkyliert wird, in Gegenwart einer geeigneten Alkalimetallbase wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid oder ähnliche in einem reaktionsinerten Lösungsmittel. Herkömmliche Verfahren und Lösungsmittel (vorzugsweise Acetonitril) wie sie vorgängig für die Alkylierung von Verbindungen der Formel IIa mit Verbindungen der Formel VII, werden verwendet.

Ein weiteres mögliches Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II und IIa besteht in Erhitzen von N-Äthoxycarbonylthiopropionamid mit Hydrazin in Äthanol, wobei ein Triazolone der Formel

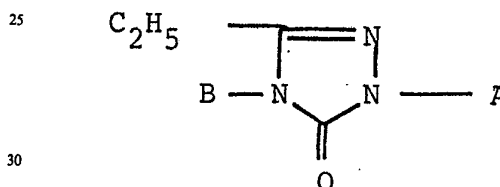


erhalten wird, welches dann mit 1-(Halogenphenyl)-4-(3-halogenpropyl)piperazin in Xylol bei Rückflusstemperatur alkyliert wird. Verglichen mit der vorgenannten Herstellung von Zwischenprodukten der Formel II ist dieses Verfahren nicht befriedigend, da das Triazolone der Formel IV in 2- und 4-Stellung alkyliert wird, wodurch die Ausbeute des gewünschten Piperazinylalkyltriazolon der Formel II gesenkt wird. Die Reaktion von Triazolone der Formel IV mit 1-(3-Phenyl)-4-(3-chlorpropyl)piperazin in Xylol bei Rückflusstemperatur liefert die folgenden Verbindungen (isoliert als Hydrochloride) als Nebenprodukte neben den gewünschten Piperazinylalkyltriazolon-Zwischenprodukten der Formel II, bei denen R Meta-Chlor bedeutet.

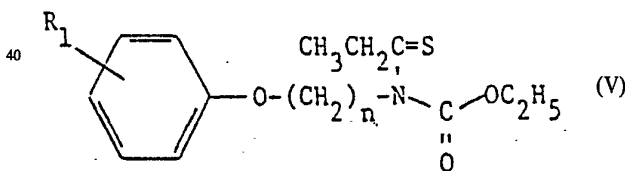
Sekundäre Produkte



Ein weiteres Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

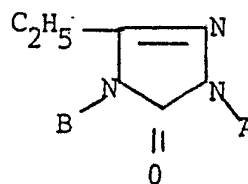


besteht darin, dass eine Verbindung der Formel III 1-(Halogenphenyl)-4-(3-hydrazinpropyl)piperazin mit N-Phenoxyäthyl-N-äthoxycarbonylthiopropionamid der Formel V kondensiert wird.

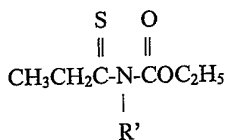


Die Kondensation erfolgt in einem geeigneten reaktionsinerten Lösungsmittel wie Äthanol, wie beschrieben für die Herstellung der Piperazinylalkyltriazolone der Formel II. Die Zwischenprodukte der Formel V können in herkömmlicher Weise erhalten werden wie durch Kondensieren von Methylthiopropionat mit einem N-(Phenoxyalkyl)äthylcarbonat unter basischen Bedingungen oder durch Alkylieren von N-Äthoxycarbonylthiopropionamid mit einem Phenoxyalkyl-Halogenid der Formel VII in Gegenwart einer Alkalimetallbase.

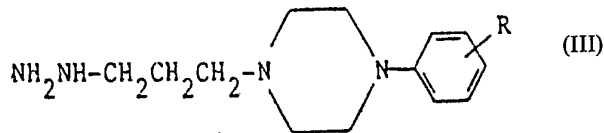
Die genannten Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



stellen eine Reaktion dar, bei der ein Amid der Formel VI

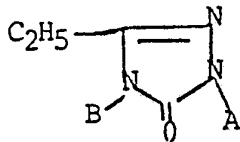


worin R' Wasserstoff oder R₁-phenoxyalkyl mit 2-4 Kohlenstoffatomen darstellen, mit einem 1-(Halogenphenyl)-4-(3-hydrazinpropyl)piperazin der Formel III

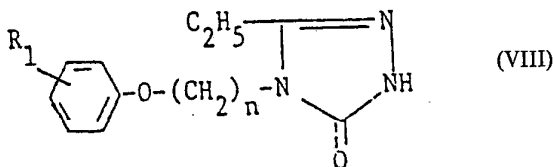


worin R Halogen ist in einem reaktionsinerten Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur kondensiert wird, wobei Verbindungen der Formel I erhalten werden, wenn R' R₁-phenoxyalkyl darstellt und Verbindungen der Formel II wenn R' Wasserstoff bedeutet, worauf Verbindungen der Formel II mit einem Phenoxyalkylhalogenid der Formel VII in Gegenwart einer Alkalimetallbase alkyliert werden.

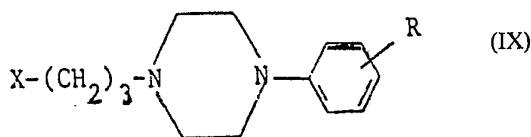
Ein noch stärker bevorzugtes Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



besteht in der Alkylierung eines Phenoxyalkyltriazolons der Formel



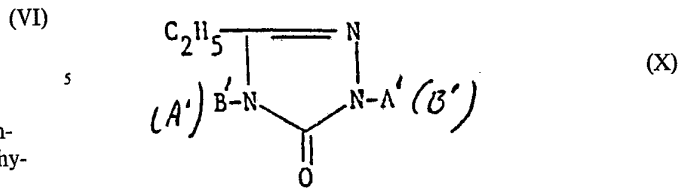
worin R₁ Wasserstoff, Halogen oder Alkoxy und n eine ganze Zahl von 2-4 bedeuten, mit einem 1-(Halogenphenyl)-4-(3-halogenpropyl)piperazin der Formel IX



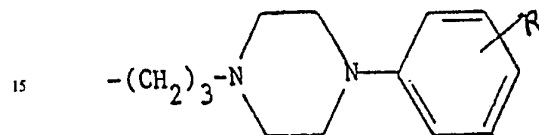
worin R Halogen und X Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom oder eine geeignete abspaltbare Gruppe wie Sulfat, Phosphat, Tosylat, Mesylat und ähnliche bedeuten, in Gegenwart einer geeigneten Alkalimetallbase wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydroxid und vorzugsweise Natriumhydroxid in einem reaktionsinerten Lösungsmittel. Der Ausdruck «reaktionsinertes Lösungsmittel» bezieht sich auf ein protisches oder aprotisches Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel, welches an der Reaktion nicht oder nur in unwesentlichem Ausmass teilnimmt. Herkömmliche Bedingungen und Lösungsmittel wie beschrieben für die Alkylierung der Zwischenprodukte der Formel II mit Phenoxyalkylhalogeniden der Formel VII werden verwendet. Im vorliegenden Fall werden Alkanole, insbesondere Isopropanol bevorzugt.

Die vorgenannten bevorzugten Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I aus Triazolon-Zwischenprodukten der Formel II und VIII können als Teile eines einzigen

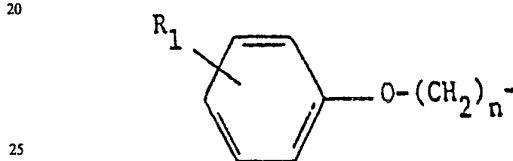
Verfahrens betrachtet werden, welches die Alkylierung einer Verbindung der Formel X



worin A' Wasserstoff oder 4-(Halogenphenyl)-piperazin-1-yl-propyl der Formel



B' Wasserstoff oder Phenoxyalkyl der Formel



worin n eine ganze Zahl von 2-4 und einer der Reste A oder B Wasserstoff darstellen, mit einem Alkylierungsmittel der Formel VII oder IX, umfasst.

Die Verbindungen vorliegender Erfindung können zur Behandlung von Depressionen beim Menschen eingesetzt werden, wobei ein antidepressiv wirksamer therapeutischer Anteil einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes davon systemisch verabreicht wird. Die wirksame Dosis beträgt zwischen 0,01-40 mg/kg Körpergewicht, wobei die Dosis abhängig ist von erwünschter Wirkung, Art der Verabreichung und bis zu einem gewissen Grad von der verwendeten Verbindung. Systemische Verabreichung bezieht sich auf orale, rektale und parenterale (z.B. intramuskulär, intravenös und subcutan) Verabreichungsarten. Im allgemeinen wird bei oraler Verabreichung eine grössere Dosis benötigt um den gleichen Effekt zu erreichen als dies bei parenteraler Verabreichung der Fall ist.

In Übereinstimmung mit guter klinischer Praxis wird bevorzugt, die vorliegenden Verbindungen in Konzentrationen einzusetzen, bei denen eine antidepressive Wirkung eintritt, bei der jedoch unerwünschte Nebenwirkungen nicht auftreten.

Die Verbindungen vorliegender Erfindung können als Antidepressiva entweder als einzelne therapeutisch wirksame Verbindungen oder in Form von Mischungen mit anderen therapeutisch wirksamen Stoffen verabreicht werden. Die Verabreichung erfolgt im allgemeinen in Form von pharmazeutischen Gemischen, enthaltend einen antidepressiv wirksamen Anteil einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzes davon zusammen mit einem pharmazeutischen Trägerstoff. Pharmazeutische Gemische, welche von 1 bis 500 mg der aktiven Komponente pro Einheitsdosis beinhalten werden bevorzugt und werden im allgemeinen als Tabletten, Granulate, Pulver, wässrige oder ölige Suspensionen, Sirupe, Elixiere und wässrige Lösungen zubereitet.

Die Natur der pharmazeutischen Zusammensetzung wie sie eingesetzt wird ist abhängig von der Verabreichungsart. Orale Verabreichungsformen sind z.B. Tabletten oder Kapseln und können herkömmliche Zusätze wie Bindemittel (z.B. Sirup, Acacia, Gelatine, Sorbitol, Tragacanth oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z.B. Lactose, Zucker, Mais-Stärke, Kalziumphosphat, Sorbitol oder Glycin), Gleitmittel (z.B. Magnesium-

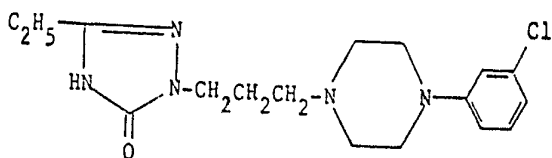
stearat, Talk, Polyäthylenglykol oder Siliciumdioxid), Desintegratoren (z.B. Stärke) und Netzmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat) enthalten. Lösungen oder Suspensionen der Formel I mit herkömmlichen pharmazeutischen Trägerstoffen werden verwendet für parenterale Verabreichungsformen, wie wässrige Lösungen für intravenöse Injektion oder ölige Suspensionen für intramuskuläre Injektion.

Die folgenden Beispiele sollen das erfindungsgemässe Verfahren näher erläutern. Die Angaben für Kernresonanzspektroskopie (NMR) beziehen sich auf chemische Verschiebungen (δ) ausgedrückt in ppm gegen Tetramethylsilan als Referenzstandard. Die relative Fläche für die verschiedenen Verschiebungen entspricht der Anzahl Wasserstoffatome im Substituenten und die Multiplizität der Verschiebungen wird wiedergegeben als breites Singulet (bs), Multiplet (m), Triplet (t) oder Quadruplet (q), gegebenenfalls unter Beifügung der Kupplungskonstante. Das Format ist NMR (Lösungsmittel): δ (relative Fläche, Multiplizität, J = Wert). Verwendete Abkürzungen sind DMSO- d_6 (Deuterodimethylsulfoxid) IR (Infrarot) und KBr (Kaliumbromid).

Herstellung eines Ausgangsproduktes

2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-1H-1,2,4-triazol-3(2H)-on (IIa)

2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on.



(a) 1-(3-Chlorpropyl)-4-(3-chlorphenyl)piperazin-Hydrochlorid.

430,6 g (5,333 mol) einer 50%igen Natriumhydroxidlösung werden tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 1-(3-Chlorphenyl)piperazinhydrochlorid (502,0 g, 2,153 mol) und 1-Brom-3-chlorpropan (339,0 g, 2,153 mol) in 435 ml Wasser und 535 ml Aceton gegeben, wobei die Temperatur auf 0-10°C gehalten wurde. Während weiterer 16 h wurde bei Zimmertemperatur gerührt und die obenstehende organische Phase wurde dann abgetrennt und im Vakuum eingeeengt. Das verbleibende Öl wurde in 500 ml Aceton aufgenommen, filtriert und das Filtrat im Vakuum zu einem öligen Rückstand eingeeengt, welcher dann in kochender verdünnter Salzsäure aufgelöst wurde. (1,67 l Wasser + 280 ml konzentrierte HCl, 3,36 mol.) Das Öl, welches sich beim Abkühlen aus der Säurelösung auszuscheiden begann, erhärtete beim Stehenlassen und wurde dann abgetrennt, mit kaltem Wasser gespült und an der Luft getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle erhielt man 438,4 g (66%) 1-(3-Chlorpropyl)-4-(3-chlorphenyl)piperazin-hydrochlorid, Smp. 196,5-198,5°C.

(b) 1-(3-Chlorphenyl)-4-(3-hydrazinpropyl)piperazin.

(10,7 g, 0,184 mol) Hydrazinhydrat in 20 ml Äthanol wurde langsam zu 9,29 g (0,03 mol) 1-(3-Chlorphenyl)-4-(3-chlorpropyl)piperazin-hydrochlorid in 20 ml Äthanol gegeben. Nach dreistündigem Erhitzen auf Rückflusstemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt. Dann wurden 50 ml Tetrahydrofuran zugegeben und das wässrige Gemisch wurde dann mit Kaliumhydroxid unter Abkühlen im Eisbad gesättigt. Die Tetrahydrofuran-Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt und lieferte 7,4 g (92%) 1-(3-

-Chlorphenyl)-4-(3-hydrazinpropyl)piperazin, welches ohne weitere Aufarbeitung im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

(c) 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-1H-1,2,4-triazol-3(2H)-on.

Eine Lösung von 1-(3-Chlorphenyl)-4-(3-hydrazinpropyl)piperazin (19,6 g, 0,073 mol) in 90 ml Äthanol wurde zu 12,13 g (0,073 mol) N-Äthoxycarbonylthiopropionamid in 30 ml Äthanol gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 16 h auf Rückflusstemperatur erhitzt, wobei Schwefelwasserstoff gebildet wurde und dann im Vakuum eingeeengt. Umkristallisieren aus Äthanol lieferte 18,3 g (72%) Smp. 79-81°C.

Zugabe von äthanolischer Salzsäure zu einer Probe der Base in Äthanol und Ausfällung mit Äther ergab 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-1H-1,2,4-triazol-3(2H)-on-hydrochlorid, Smp. 165-167°C.

Analysendaten für: $C_{17}H_{24}ClN_5O \cdot HCl$:

Berechnet: C 52,86 H 6,53 N 18,13

Gefunden: C 52,72 H 6,44 N 17,96

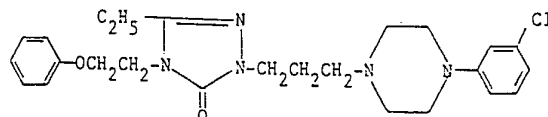
NMR (DMSO- d_6): 1,15 (3H, t, 7,3 Hz), 2,16 (2H, m), 2,43 (2H, q, 7,3 Hz), 3,18 (8H, m), 3,68 (4H, m), 6,89 (3H, m), 7,24 (1H, m), 11,49 (1H, bs).

IR (0,5% KBr, cm^{-1}): 770, 940, 1255, 1440, 1485, 1595, 1690, 2570, 2980.

Beispiel 1

2-[3-[4-(Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-4-(2-phenoxyäthyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on.

2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-2,4-dihydro-4-(phenoxyäthyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on.



(a) Reaktion in Xylol

2,08 g (0,052 mol) Natriumhydroxid in 10 ml Wasser wurden langsam zu 18,2 g (0,052 mol) 2-[3-[4-(Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-1H-1,2,4-triazol-3(2H)-on in 150 ml warmen Äthanol unter Umrühren gegeben. Nach beendetem Mischen im Vakuum abdestilliert. Dem Rückstand wurde Äthanol zugegeben und dieses im Vakuum abgedampft bis das Natriumsalz von 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-1H-1,2,4-triazol-3(2H)-on als harter Feststoff erhalten wurde.

Das Natriumsalz wurde pulverisiert, in 200 ml Xylol suspendiert und mit 10,4 g (0,052 mol) Phenoxyäthylbromid in 20 ml Xylol gemischt. Das erhaltene Gemisch wurde während 64 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann wurde das heisse Gemisch filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand in Äther aufgenommen. Unlösliche Feststoffe wurden abfiltriert und dann wurde im Vakuum eingedampft, wobei 22,9 g (94%) von 2-[3-[4-(Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-4-(2-phenoxyäthyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on als freie Base erhalten wurde. Die Aufarbeitung dieses Produkts erfolgte durch Ansäuern einer Lösung der freien Base in Äthanol mit äthanolischer Salzsäure und anschliessendem Umkristallisieren, wobei 0,25 mol (Smp. 175-177°C) erhalten wurden. (Ausbeute 30,7%).

Analysendaten für: $C_{25}H_{32}ClN_5O_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{4} H_2O$:

Berechnet: C 58,77 H 6,61 N 13,71

Gefunden: C 58,61 H 6,48 N 13,68

NMR (DMSO- d_6): 1,20 (3H, t, 7,5 Hz), 2,16 (2H, m), 2,66 (2H, q, 7,5 Hz), 3,27 (8H, m), 3,74 (4H, m), 3,96 (2H, t), 4,17 (2H, t), 6,96 (6H, m), 7,29 (3H, m), 11,50 (1H, bs).
IR (0,5% KBr, cm^{-1}): 755, 940, 1235, 1440, 1490, 1595, 1710, 2580, 2940.

Eine Probe des nicht hydrierten 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-4-(2-phenoxyäthyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on, erhalten gemäss obenstehendem Verfahren, zeigte einen Schmelzpunkt von 175-177°C.

Analysedaten für: $C_{25}H_{32}ClN_5O_2 \cdot HCl$:

Berechnet: C 59,29 H 6,57 N 13,83

Gefunden: C 58,98 H 6,44 N 13,58

NMR (DMSO- d_6): 1,20 (3H, t, 7,5 Hz), 2,14 (2H, m), 2,65 (2H, q, 7,5 Hz), 3,25 (8H, m), 3,72 (4H, m), 3,95 (2H, t), 4,16 (2H, t), 6,91 (6H, m), 7,25 (3H, m), 11,61 (1H, bs).

C^{13} NMR (DMSO- d_6): 9,65, 18,40, 22,90, 40,57, 41,89, 44,73, 50,31, 52,92, 64,95, 114,06, 114,30, 115,21, 119,12, 129,93, 129,53, 130,55, 133,94, 147,92, 150,78, 153,15, 157,87.

IR (0,5% KBr, cm^{-1}): 750, 940, 1235, 1440, 1485, 1595, 1710, 2570, 2930.

(b) Reaktion in Acetonitril mit Kaliumcarbonat

Ein Gemisch von 15 g (0,043 mol) 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-1H-1,2,4-triazol-3(2H)-on, 8,62 g (0,043 mol) Phenoxyäthylbromid, 11,9 g (0,086 mol) Kaliumcarbonat und eine Spur Kaliumiodid in 100 ml Acetonitril wurde während 64 h auf Rückflusstemperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde dann filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der verbleibende Rückstand in Äther aufgenommen und filtriert. Nach Einengen des Filtrats erhielt man 18,35 g (91%) der freien Base 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-4-(2-phenoxyäthyl)-2H-1,2,4-triazol-2(4H)-on. Diese freie Base wurde unter Verwendung von äthanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt und aus Äthanol umkristallisiert, mit einer Ausbeute von 53% von analytisch reinem 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-4-(2-phenoxyäthyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on-hydrochlorid, Smp. 175-177°C.

Analysedaten für: $C_{25}H_{32}ClN_5O_2 \cdot HCl$:

Berechnet: C 59,29 H 6,57 N 13,83

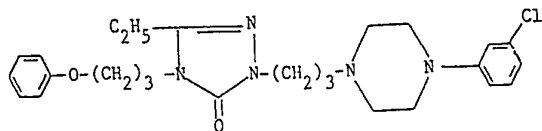
Gefunden: C 59,42 H 6,68 N 13,52

NMR (DMSO- d_6): 1,20 (3H, t, 7,5 Hz), 2,15 (2H, m), 2,65 (2H, q, 7,5 Hz), 3,25 (8H, m), 3,72 (4H, m), 3,95 (2H, t), 4,16 (2H, t), 6,93 (6H, m), 7,27 (3H, m), 11,61 (1H, bs).

IR (0,5% KBr, cm^{-1}): 755, 940, 1240, 1440, 1490, 1595, 1710, 2580, 2940.

Beispiel 2

2-[3-[4-(Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-2,4-dihydro-4-(3-phenoxypropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on.



Ein Gemisch von 3,86 g (0,01 mol) 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-1H-1,2,4-triazol-3(2H)-on, 2,15 g (0,01 mol) 3-Phenoxypropylbromid, 4,15 g (0,01 mol) Kaliumcarbonat und eine Spur Kaliumiodid in 50 ml Acetonitril wurde während 65 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann filtriert, das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Äther aufgenommen und filtriert. Das Lösungsmittel wurde abgetrennt und

die weitere Aufarbeitung erfolgte nacheinander durch Umwandeln der freien Base in das Hydrochlorid und wiederum in die freie Base, welche dann auf einer Silikagel-Säule unter Verwendung von Methanol/Chloroform als Elutionsmittel chromatographiert wurde. Die aus dieser chromatographischen Trennung erhaltene freie Base wurde in Äthanol mit äthanolischer Salzsäure ins Hydrochlorid umgewandelt und ergab 1,17 g (22% Ausbeute) analytisch reines 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-2,4-dihydro-4-(3-phenoxypropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid, Smp. 145-147°C.

Analysedaten für: $C_{26}H_{34}ClN_5O_2 \cdot HCl$:

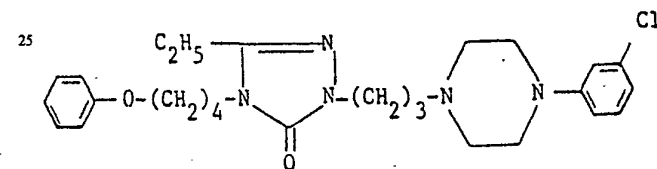
Berechnet: C 60,00 H 6,78 N 13,46

Gefunden: C 60,27 H 6,82 N 13,67

NMR (DMSO- d_6): 1,15 (3H, t, 7,2 Hz), 2,10 (4H, m), 2,55 (2H, q, 7,2 Hz), 3,18 (6H, m), 3,75 (8H, m), 3,99 (2H, t, 6,0 Hz), 6,94 (6H, m), 7,27 (3H, m), 11,70 (1H, bs).

Beispiel 3

2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-2,4-dihydro-4-(4-phenoxybutyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on.



Ein Gemisch von 3,86 g (0,01 mol) 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-1H-1,2,4-triazol-3(2H)-on, 2,29 g 4-Phenoxybutylbromid, 4,15 g (0,01 mol) Kaliumcarbonat und eine Spur Kaliumiodid in 50 Acetonitril wurde während 65 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Äther aufgenommen und filtriert. Nach Einengen des Filtrats erhielt man die freie Base. Die Umwandlung der freien Base in das Hydrochlorid erfolgte in Äthanol in äthanolischer Salzsäure und umkristallisieren des Salzes aus Äthanol lieferte analytisch reines 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-2,4-dihydro-4-(4-phenoxybutyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid, Smp. 152-154°C.

Analysedaten für: $C_{27}H_{36}ClN_5O_2 \cdot HCl$:

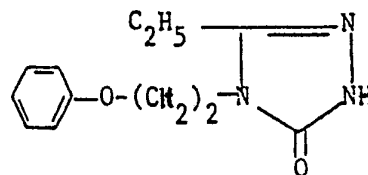
Berechnet: C 60,68 H 6,98 N 13,11

Gefunden: C 60,70 H 6,86 N 13,25

NMR (DMSO- D_6): 1,19 (3H, t, 7,4 Hz), 1,74 (4H, m), 2,19 (2H, m), 2,58 (2H, q, 7,4 Hz), 3,19 (6H, m), 3,99 (4H, m), 6,92 (6H, m), 7,26 (3H, m), 11,70 (1H, bs).

Herstellung eines Ausgangsproduktes

2-Äthyl-4-(2-phenoxyäthyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (VIIIa, n = 2)



(a) 3-Phenoxypropionyl-Hydrazid-Hydrochlorid 1481,0 g (7,62 mol) Äthyl-3-phenoxypropionat, erhalten gemäss R. Hall, et al., J. Chem. Soc. 2035 (1949) wurden im Eisbad

unter Zugabe von 308,3 g (9,14 mol), 95% Hydrazin gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde im Gemisch bei Zimmertemperatur während 5 h stehengelassen, dann während 16 h im Kühlschranks gehalten und dann filtriert, wobei 1128,0 g eines weissen Feststoffs (82,1% Ausbeute) von 3-Phenoxypropionyl-Hydrazid erhalten wurde. Die Herstellung des Hydrochlorids erfolgte durch Auflösen von 2000,6 g (11,1 mol) 3-Phenoxypropionylhydrazid in 5 l Methylchlorid. Die Lösung wurde gerührt und im Eisbad gekühlt und wasserfreies Chlorwasserstoffgas in das Gemisch eingeleitet, bis das pH 3 betrug. Der gebildete Feststoff wurde abgetrennt, mit Methylchlorid gespült und an der Luft getrocknet und ergab 2100,0 g (87,1% Ausbeute) von 3-Phenoxypropionyl-Hydrazid-Hydrochlorid vom Smp. 145-156°C.

(b) *1-Propionyl-4-(2-phenoxyäthyl)semicarbazid*

Ein Gemisch von 938,9 g (4,333 mol) 3-Phenoxypropionyl-Hydrazid-Hydrochlorid, 6,8 kg Eis-Wasser und 3,4 l Toluol wurde im Eisbad gerührt, wobei eine Lösung von 328,6 g (4,763 mol) Natriumnitrit in 1,4 l Wasser während 10 min zugegeben wurde. Das Gemisch wurde während 0,5 h bei 2°C gerührt, mit Celite versetzt und dann durch Celite filtriert. Die Phasen im Filtrat wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit 400 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten Toluol-Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann wurde die Lösung von 3-Phenoxypropionylazid in Toluol während 1,5 h unter Stickstoffatmosphäre unter Umrühren in ein auf dem Dampfbad erhitztes Gefäss gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Zersetzung des Azids zum Phenoxyäthyl-Isozianat-Zwischenprodukt durch Erhitzen und Umrühren bis zum Aufhören der Gasentwicklung vervollständigt. Die klare gelbe Lösung wurde auf 20°C abgekühlt und 381,8 g (4,333 mol) Propionyl-Hydrazid, erhalten gemäss T. Rabini, et al., J. Org. Chem. 30, 2486 (1965) wurden in einer Portion unter Umrühren zugegeben. Das Rühren wurde fortgesetzt und das Reaktionsgemisch wurde darauf auf 10°C abgekühlt und filtriert und ergab 792,2 g (72,8 Ausbeute) 1-Propionyl-4-(2-phenoxyäthyl)semicarbazid, Smp. 178-183°C.

(c) *5-Äthyl-4-(2-phenoxyäthyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on.*

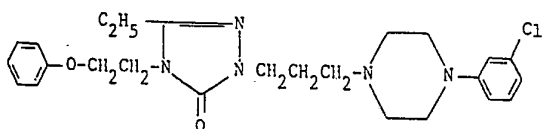
Eine Lösung von 88,4 g (1,576 mol) Kaliumhydroxid in 10 l Wasser wurde gerührt und auf 95°C erhitzt, dann wurden 396,1 g (1,576 mol) 1-Propionyl-4-(2-Phenoxyäthyl)semicarbazid zugegeben und das Gemisch wurde bei 95-96°C während 40 min gerührt. Unlösliche Feststoffe wurden abfiltriert und das Filtrat wurde im Eisbad gerührt und mit 145 ml (1,74 mol) 37% Salzsäure versetzt. Das Rühren unter Abkühlung wurde fortgesetzt, wobei ein weisser Feststoff erhalten wurde, welcher abgetrennt, mit Wasser gespült und an der Luft getrocknet wurde und 233,5 g (63,5% Ausbeute) 5-Äthyl-4-(2-phenoxyäthyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on, Smp. 136-139°C ergab.

Analysedaten für: C₁₂H₁₅N₃O₂:

Berechnet: C 61,79 H 6,48 N 18,01
Gefunden: C 61,77 H 6,50 N 17,91

Beispiel 4

2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-2,4-dihydro-4-(2-phenoxyäthyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on.



Reaktion in Isopropanol mit Natriumhydroxid

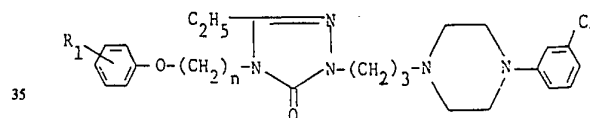
Ein Gemisch von 60,0 g (0,257 mol) 5-Äthyl-4-(2-phenoxyäthyl)-2H-1,2,4-triazol-(4H)-on, 79,7 g (0,257 mol) 1-(3-Chlorphenyl)-4-(3-chlorpropyl)piperazin-hydrochlorid, 26,7 g (0,069 mol) Natriumhydroxid und 400 ml Isopropanol wurde gerührt und während 10-18 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Gemisch wurde dann mit 35 ml (0,42 mol) einer 37%igen Salzsäure angesäuert und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 400 ml Methylchlorid gerührt, filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Umkristallisieren der Rückstands aus 600 ml Isopropanol lieferte 81,5 g (62,5% Ausbeute) eines Produkts, welches aus Wasser und anschliessend aus Isopropanol umkristallisiert wurde und 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-2,4-dihydro-4-(2-phenoxyäthyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid vom Smp. 180-182,5°C ergab.

Spektraldaten: NMR, ¹³C NMR, IR sowie die Daten aus der Elementaranalyse zeigten Übereinstimmung mit dem Produkt aus Beispiel 1.

Beispiel 5

Weitere Produkte der Formel I

Bei Verwendung der nachfolgend genannten Phenoxyalkylhalogenide anstelle vom Phenoxyäthylbromid im Verfahren des Beispiels 1 lieferte die Alkylierung von 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-1,2,4-triazol-3(2H)-on die nachfolgend genannten Verbindungen:



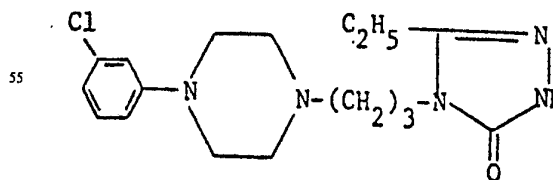
Verbindung

Phenoxyalkylhalogenid

R ₁	n	Phenoxyalkylhalogenid
4-Cl	2	4-Chlorphenoxyäthyl-chlorid
3-Cl	2	3-Chlorphenoxyäthyl-chlorid
4-F	2	4-Fluorphenoxyäthyl-bromid
4-F	3	4-Fluorphenoxypropyl-chlorid
3-CH ₃ O	2	3-Methoxyphenoxyäthyl-chlorid
4-CH ₃ O	2	4-Methoxyphenoxyäthyl-chlorid

Herstellung eines Zwischenproduktes

2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on.



(a) *1-(3-Chlorpropyl)-4-(3-chlorphenyl)piperazin-Hydrochlorid*

430,6 g (5,333 mol) einer 50%igen Natriumhydroxidlösung werden tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 502,0 g (2,153 mol) 1-(3-Chlorphenyl)piperazin-hydrochlorid und 339,0 g (2,153 mol) 1-Brom-3-chlorpropan in 435 ml Wasser und 535 ml Aceton gegeben, wobei die Temperatur auf 0-10°C gehalten wurde. Während 16 h wurde anschliessend bei Zimmertemperatur gerührt und anschliessend wurde die obenste-

hende organische Phase abgetrennt und im Vakuum eingeengt. Das verbleibende Öl wurde in 500 ml Aceton aufgenommen, filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum zu einem öligen Rückstand eingeengt, welcher in kochender verdünnter Salzsäure (1,67 l Wasser + 280 ml konzentrierte HCl, 3,36 mol) gelöst wurde. Das aus der anschließend abgekühlten Lösung sich auscheidende Öl verfestigte sich beim Stehenlassen, worauf es abgetrennt, mit kaltem Wasser gespült und an der Luft getrocknet wurde. Die Umkristallisierung dieses Materials aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle ergab 438,4 g (66%) 1-(3-Chlorpropyl)-4-(3-chlorphenyl)piperazin-hydrochlorid vom Smp. 196,5-198,5°C. Das Hydrochlorid wurde mit wässriger 10%iger Natriumhydroxidlösung in die freie Base umgewandelt und durch Extraktion mit Äther und Trocknen über Magnesiumsulfat isoliert. Einengen des Ätherextrakts lieferte 1-(3-Chlorpropyl)-4-(3-chlorphenyl)-piperazin als freie Base in Form eines öligen Rückstands.

(b) *Reaktion in Xylol*

4,2 g (0,105 mol) Natriumhydroxid in 20 ml Wasser wurden zu 11,96 g (0,105 mol) 5-Äthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on gegeben, erhalten nach dem Verfahren aus J. Org. Chem. 41, 3233-3237 (1976) in 120 ml Äthanol. Nach der Zugabe wurden die destillierbaren Komponenten im Vakuum abgedampft, Äthanol wurde zum Rückstand gegeben und wiederum im Vakuum abgedampft und dieses Verfahren wurde wiederholt bis das Natriumsalz von 5-Äthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on als trockener Feststoff erhalten wurde.

Das erhaltene Natriumsalz wurde pulverisiert, in 600 ml Xylol suspendiert und gemischt mit 28,6 g (0,105 mol) 1-(3-Chlorpropyl)-4-(3-chlorphenyl)piperazin und das Reaktionsgemisch wurde abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in 40 ml Äthanol aufgenommen und nach ansäuern mit äthanolischer Salzsäure erhielt man beim Stehenlassen 8,7 g eines Feststoffs, der nach weiterer Aufarbeitung durch Umkristallisierung aus Äthanol 6,7 g (15,5% Ausbeute) von 4-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-5-äthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid, Smp. 213-215°C ergab.

Eine auf gleiche Weise hergestellte analytische Probe zeigte den Schmelzpunkt von 210-212°C.

Analysedaten für: $C_{17}H_{24}ClN_5O \cdot HCl$:

Berechnet: C 52,85 H 6,52 N 18,13

Gefunden: C 53,03 H 6,47 N 18,16

NMR (DMSO- d_6): 1,17 (3H, t, 7,3 Hz), 2,09 (2H, m), 2,57 (2H, q, 7,3 Hz), 3,19 (8H, m), 3,62 (4H, m), 6,92 (3H, m), 7,23 (1H, t, 7,7 Hz), 11,40 (1H, bs).

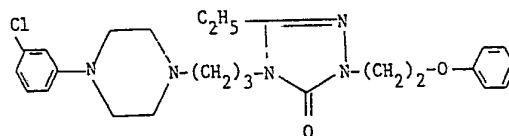
^{13}C NMR (ppm): 9,56, 18,36, 23,26, 37,43, 45,07, 50,51, 52,92, 113,98, 115,07, 118,91, 130,48, 133,87, 148,07, 150,90, 155,15.

(c) *Reaktion in Acetonitril mit Kaliumcarbonat*

Ein Gemisch von 11,3 g (0,1 mol) 5-Äthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on, 27,32 g (0,1 mol) 1-(3-Chlorpropyl)-4-(3-chlorphenyl)piperazin, 27,64 g (0,2 mol) pulverisiertes Kaliumcarbonat und einer Spur von Kaliumiodid in 230 ml Acetonitril wurde während 18 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann filtriert. Einengen des Filtrats im Vakuum und Ansäuern des Rückstands in Äthanol mit äthanolischer Salzsäure lieferte das Hydrochlorid, welches anschließend durch Umkristallisieren aus Äthanol gereinigt wurde und 11,0 g (28,6% Ausbeute) von 4-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-5-äthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid mit Smp. 209-211°C ergab.

Beispiel 6

4-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-5-äthyl-2,4-dihydro-2-(2-phenoxyäthyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on.



(a) *Reaktion in Xylol*

1,2 g (0,03 mol) Natriumhydroxid in 5-10 ml Wasser wurden zu 5,8 g (0,015 mol) 4-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-5-äthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid in 100 ml Äthanol gegeben. Nach Mischen wurden die flüchtigen Anteile im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde wiederholt in Äthanol aufgenommen und eingedampft, bis das trockene Natriumsalz von 4-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-5-äthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on als Feststoff erhalten wurde.

Das Natriumsalz wurde pulverisiert, in 100 ml Xylol suspendiert und mit 3,02 g (0,015 mol) Phenoxyäthylbromid gemischt. Das erhaltene Gemisch wurde unter Umrühren während 60-70 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann heiss filtriert und im Vakuum eingedampft, wobei 7,46 g der rohen freien Base in Form eines Öls erhalten wurden. Die weitere Aufarbeitung erfolgte durch Säulenchromatographie auf Silikagel unter Verwendung von Äthanol/Chloroform als Elutionsmittel. Die dabei erhaltene freie Base wurde ins Hydrochlorid übergeführt und aus Äthanol umkristallisiert und man erhielt 2,8 g (37% Ausbeute) analytisch reines 4-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-5-äthyl-2,4-dihydro-2-(2-phenoxyäthyl)-2H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid vom Smp. 182-184°C.

Analysedaten für: $C_{25}H_{32}ClN_5O_2 \cdot HCl$:

Berechnet: C 59,29 H 6,57 N 13,83

Gefunden: C 59,37 H 6,74 N 13,53

NMR (DMSO- d_6): 1,18 (3H, t, 7,2 Hz), 2,15 (2H, m), 2,62 (2H, q, 7,2 Hz), 3,18 (6H, m), 3,68 (6H, m), 4,01 (2H, t, 6,0 Hz), 4,25 (2H, t, 6,0 Hz), 6,95 (6H, m), 7,28 (3H, m), 11,70 (1H, bs).

(b) *Reaktion in Acetonitril mit Kaliumcarbonat*

Ein Gemisch von 10,8 g (0,028 mol) 4-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-5-äthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid, 5,83 g (0,028 mol) Phenoxyäthylbromid, 11,6 g (0,084 mol) Kaliumcarbonat und einer Spur Kaliumiodid in 100 ml Acetonitril wurde während 66 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das heisse Reaktionsgemisch wurde dann filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Chloroform-Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 13,2 g der freien Base 4-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-5-äthyl-2,4-dihydro-2-(2-phenoxyäthyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on erhalten wurden. Die freie Base wurde in Äthanol mit äthanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt und aus Äthanol umkristallisiert, wobei 71% Ausbeute von analytisch reinem 4-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-5-äthyl-2,4-dihydro-2-(2-phenoxyäthyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid vom Smp. 175-177°C erhalten wurden.

Analysedaten für: $C_{25}H_{32}ClN_5O_2 \cdot HCl$:

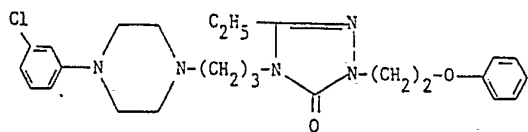
Berechnet: C 59,29 H 6,57 N 13,83

Gefunden: C 59,04 H 6,61 N 13,98

NMR (DMSO- d_6): 1,18 (3H, t, 7,2 Hz), 2,16 (2H, m), 2,62 (2H, q, 7,2 Hz), 3,18 (6H, m), 3,68 (6H, m), 4,01 (2H, t, 6,0 Hz), 4,25 (2H, t, 6,0 Hz), 6,96 (6H, m), 7,28 (3H, m), 11,70 (1H, bs).

Beispiel 7

4-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-2,4-dihydro-2-(3-phenoxypropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on.



Ein Gemisch von 3,01 g (0,014 mol) 3-Phenoxypropylbromid, 5,4 g (0,014 mol) 4-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid, 5,8 g (0,042 mol) pulverisiertem Kaliumcarbonat und einer Spur 15 Kaliumiodid in 50 ml Acetonitril wurde während 20 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das heisse Reaktionsgemisch wurde dann filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Chloroform aufgenommen und filtriert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und die weitere Aufarbeitung erfolgte durch Säulenchromatographie auf Silikagel unter Verwendung von Äthanol/Chloroform als Elutionsmittel. Das chromatographisch gereinigte Material wurde dann in Äther aufgenommen und mit äthanolischer Salzsäure angesäuert, wobei ein Feststoff erhalten wurde, der nach Zerreiben mit Äthanol 1,6 g (20% Ausbeute) 4-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-2,4-dihydro-2-(3-phenoxypropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on-dihydrochlorid-hydrat vom Smp. 146-148°C ergab.

Analysedaten für: $C_{26}H_{34}ClN_5O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,75 H_2O$:

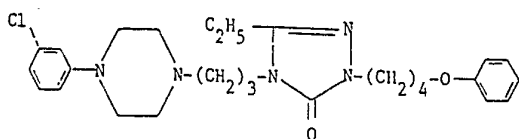
Berechnet: C 54,75 H 6,63 N 12,28

Gefunden: C 55,03 H 6,54 N 12,49

NMR (DMSO- d_6): 1,19 (3H, t, 7,3 Hz), 2,15 (4H, m), 2,62 (2H, q, 7,3 Hz), 3,20 (6H, m), 3,80 (8H, m), 4,01 (2H, t, 6,9 Hz), 6,96 (6H, m), 7,29 (3H, m), 7,78 (3H, bs), 11,80 (1H, bs).

Beispiel 8

4-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-2,4-dihydro-2-(4-phenoxybutyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on.



Ein Gemisch von 2,29 g (0,01 mol) 4-Phenoxybutylchlorid, 3,86 g (0,01 mol) 4-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid, 4,15 g pulverisiertem Kaliumcarbonat und einer Spur Kaliumiodid in 50 ml Acetonitril wurde während 65 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das heisse Reaktionsgemisch wurde dann filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der erhaltene Rückstand in Äther aufgenommen und filtriert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und die weitere Aufarbeitung erfolgte durch Säulenchromatographie auf Silikagel unter Verwendung von Äthanol/Chloroform als Elutionsmittel. Das chromatographisch gereinigte Material wurde in Äthanol aufgenommen und mit äthanolischer Salzsäure angesäuert, wobei 2,17 g 4-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-2,4-dihydro-2-(4-phenoxybutyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid-hydrat, Smp. 125-127°C, erhalten wurden.

Analysedaten für: $C_{27}H_{36}ClN_5O_2, HCl \cdot 1/4 H_2O$:

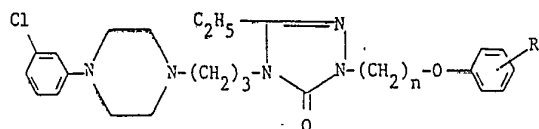
Berechnet: C 60,17 H 7,02 N 13,00

Gefunden: C 60,19 H 7,11 N 12,89

NMR (DMSO- d_6): 1,18 (3H, t, 7,4 Hz), 1,75 (4H, m), 2,16 (2H, m), 2,61 (2H, q, 7,4 Hz), 3,18 (6H, m), 3,80 (6H, m), 3,96 (4H, m), 6,92 (6H, m), 7,25 (3H, m), 11,75 (1H, bs).

Beispiel 9

Weitere Produkte



Bei Verwendung der nachfolgend genannten substituierten Phenoxyalkylhalogenide anstelle von Phenoxyäthylbromid aus Beispiel 6 lieferte die Alkylierung von 4-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-äthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on die nachfolgend genannten Verbindungen:

Verbindung	substituiertes Phenoxyalkylhalogenid
40 R_1	n
4-Cl	2
3-Cl	2
45 4-F	2
4-F	3
3-CH ₃ O	2
4-CH ₃ O	2