



SCHWEIZERISCHE Eidgenossenschaft
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 513/04

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



PATENTSCHRIFT A5

619 237

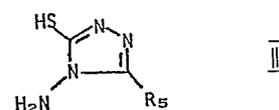
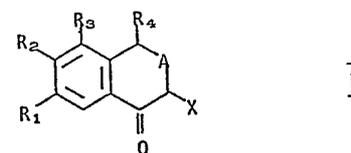
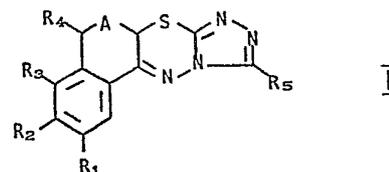
<p>① Gesuchsnummer: 2455/76</p> <p>② Anmeldungsdatum: 27.02.1976</p> <p>③ Priorität(en): 28.04.1975 US 571941</p> <p>④ Patent erteilt: 15.09.1980</p> <p>⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.09.1980</p>	<p>⑥ Inhaber: Richardson-Merrell Inc., Wilton/CT (US)</p> <p>⑦ Erfinder: William Lind Albrecht, Cincinnati/OH (US) Francis William Sweet, Cincinnati/OH (US)</p> <p>⑧ Vertreter: E. Blum & Co., Zürich</p>
---	--

⑨ Verfahren zur Herstellung von neuen Triazolobenzocycloalkylthiadiazin-Derivaten.

⑩ Neue Triazolobenzocycloalkylthiadiazine haben die Formel (I). Man erhält sie durch Umsetzen von 2-Halogenbenzocycloalkan-1-onen der Formel (II) mit einem 4-Amino-4H-1,2,4-triazol-3-thiol der Formel (III). Die Bedeutung der Substituenten und Symbole findet man in Anspruch 1.

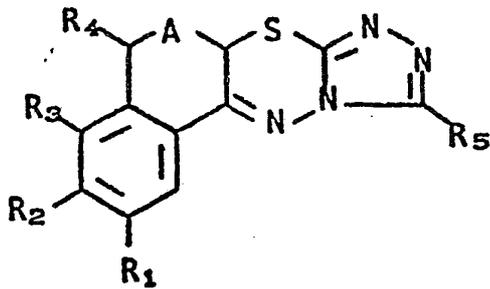
Die Kondensation erfolgt zwischen Raumtemperatur und 150° C, im allgemeinen in einem inerten Lösungsmittel. Die Reaktionszeit schwankt zwischen einer bis 12 Stunden. Falls gewünscht, bildet man anschließend die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze.

Die selektiv Reserpin-extrapyramidale Muskelträglichkeiten mässigen Wirkstoffe sind im allgemeinen als Zentralnervensystem-Stimulantien, als Stimmungselevatoren und psychische Energie verleihende Mittel bei der Behandlung von depressiven psychischen Gesundheitszuständen verwendbar.

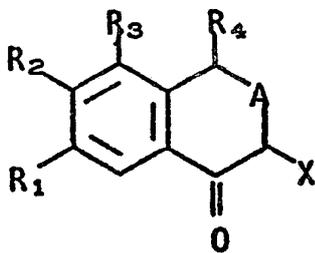


PATENTANSPRÜCHE

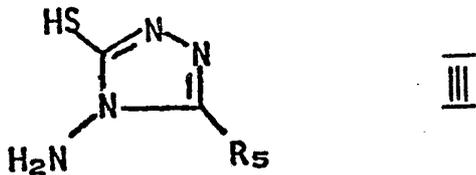
1. Verfahren zur Herstellung von neuen Triazolobenzocycloalkylthiadiazinen der allgemeinen Formel



sowie deren pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 2-Halogenbenzocycloalkan-1-on der allgemeinen Formel



bei einer Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis 150°C eine bis 12 Stunden mit einem 4-Amino-4H-1,2,4-triazol-3-thiol der allgemeinen Formel



umsetzt, wobei R₁, R₂ und R₃ jeweils ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen niederen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, R₄ ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, A eine Sigmabindung oder einen Methylenrest, R₅ einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und X ein Chlor-, Brom- oder Iodatombedeutet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Sigmabindung bedeutet.

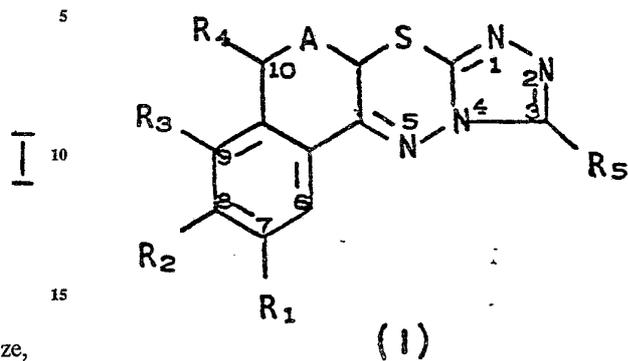
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass A einen Methylenrest bedeutet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-Äthyl-10,10a-dihydroindeno[1,2-a]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin herstellt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-Äthyl-11,11a-dihydro-8-methoxy-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin herstellt.

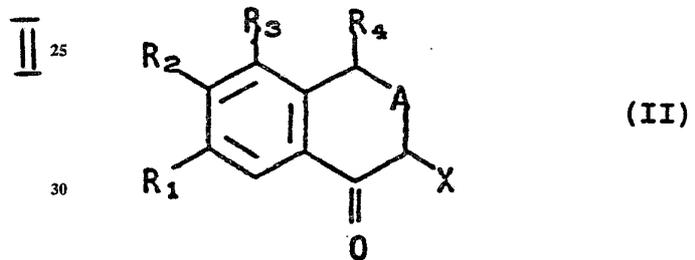
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-Äthyl-11,11a-dihydro-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo-[3,4-b][1,3,4]thiadiazin herstellt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Triazolobenzocycloalkylthiadiazine der allgemeinen Formel

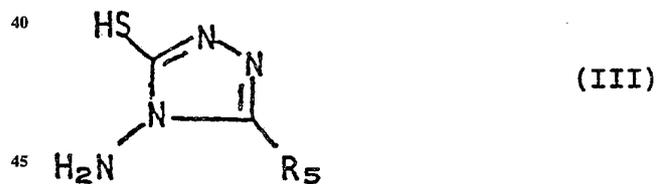


sowie deren pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze.

20 Das Verfahren kennzeichnet sich dadurch, dass man ein 2-Halogenbenzocycloalkan-1-on der allgemeinen Formel



35 bei einer Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis 150°C eine bis 12 Stunden mit einem 4-Amino-4H-1,2,4-triazol-3-thiol der allgemeinen Formel



im allgemeinen in Lösung umgesetzt, wobei R₁, R₂ und R₃ jeweils ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen niederen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, R₄ ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, A eine Sigmabindung oder einen Methylenrest, R₅ einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und X ein Chlor-, Brom- oder Iodatombedeutet.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen sind in der Regel nützlich als pharmazeutische Mittel. Zur Erzielung eines Effektes als Antidepressantien kann eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I an ein Lebewesen, das behandelt werden soll, verabreicht werden.

Schwankungen in der Stimmung, entweder in Richtung auf Erregung, Begeisterung und Euphorie, oder umgekehrt in Richtung auf Unglücklichsein, Übelsein und Depression treten bei normalen Individuen gewöhnlich auf. Normale Änderungen in Aufwärtsrichtungen sind selten von einem derartigen Ausmass, um medizinische Aufmerksamkeit zu erfordern. Jedoch können Schwankungen in depressive Richtung von

einer Häufigkeit oder einem Ausmass sein, dass sie medizinische Aufmerksamkeit erfordern.

Es wurde gefunden, dass die neuen Verbindungen selektiv Reserpin-extrapyramidale Muskelträgheiten mässigen können. Daher sind sie im allgemeinen als Zentralnervensystem-Stimulantien, als Stimmungselevatoren und psychische Energie verleihende Mittel bei der Behandlung von depressiven psychischen Gesundheitszuständen nützlich.

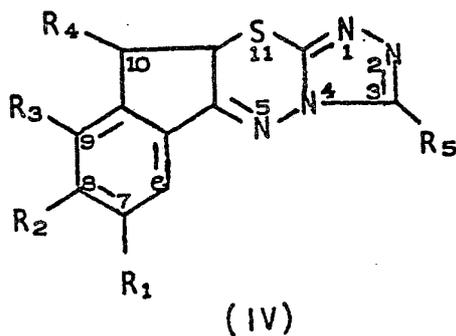
Ähnlicherweise können die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen zur Behandlung von Katalepsie und Parkinson-ähnlichen Effekten, resultierend aus der Verabreichung von bestimmten Neuroleptika, nützlich sein.

Der nächstliegende Stand der Technik offenbart eine Reihe von 5-Alkyl-4-amino-s-triazol-3-thiolen, von denen angegeben wird, dass sie analgetische und entzündungshemmende Wirksamkeit aufweisen [George et al., J. Med. Chem. 14, 335 (1971)].

In dieser Literaturstelle sind 4 Verbindungen, die einen Triazolthiadiazin-Kern enthalten, genannt. Diese Verbindungen besitzen jedoch nicht den zusätzlichen Benzocycloalkylteil des Kerns, der für die neuen Verbindungen notwendig ist. Darüberhinaus besitzen die bekannten Verbindungen pharmakologische Eigenschaften, die von den Eigenschaften, die für die neuen Verbindungen beschrieben werden, völlig verschieden sind.

Wie aus der allgemeinen Formel I ersichtlich ist, umfassen die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen zwei nahe verwandte Gruppen von Verbindungen, welche sich lediglich in der Grösse des Cycloalkylteils des Kerns unterscheiden. So ist der Cycloalkylring entweder ein 5- oder ein 6-gliedriger Ring, wie durch das Symbol A, welches entweder eine Sigma-Bindung oder den Methylenrest darstellt, angezeigt ist.

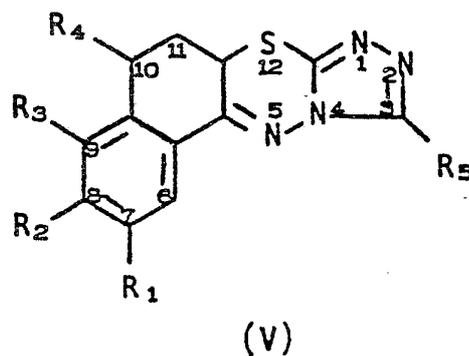
Wenn A eine Sigmabindung ist, liegt ein 5-gliedriger Cycloalkylrest vor. Der Ausdruck «Sigmabindung» bezieht sich auf eine gewöhnliche Einfachbindung zwischen zwei benachbarten Kohlenstoffatomen, resultierend aus der Überlappung ihrer entsprechenden Orbitale. Wenn das Symbol A eine Sigmabindung darstellt, wird eine bevorzugte Unterklasse der Triazolobenzocycloalkylthiadiazin-Derivate, wie sie durch die folgende allgemeine Formel



dargestellt werden, beschrieben.

Der im Ringsystem vorhandene Phenyl-Cyclopentan-Rest wird als 10,10a-Dihydroindeno-Rest bezeichnet, und das gesamte Ringsystem wird als ein 10,10a-Dihydroindeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin-Kern bezeichnet.

Alternativ wird, wenn der Rest A einen Methylenrest darstellt, ein 6-gliedriger Cycloalkyl-Rest gebildet. So wird, wenn A ein Methylenrest ist, eine zweite bevorzugte Unterklasse von Triazolobenzocycloalkylthiadiazin-Derivaten der allgemeinen Formel



beschrieben. Der im Ringsystem vorliegende Phenyl-Cyclohexan-Teil wird als ein 11,11a-Dihydro-10H-naphtho-Rest bezeichnet, und der vollständige Ringkern wird als ein 11,11a-Dihydro-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin-Kern definiert.

Zusätzlich sind die erfindungsgemäss erhaltenen Triazolobenzocycloalkylthiadiazin-Derivate sowohl im Triazolrest als auch in den 10,10a-Dihydroindeno- oder 11,11a-Dihydro-10H-naphtho-Resten des Ringkerns substituiert oder nicht-substituiert.

Beide Gruppen von Verbindungen sind in dem benzoiden Teil des Triazolobenzocycloalkylthiadiazin-Kerns, wie durch die Symbole R₁, R₂ und R₃ angezeigt wird, substituiert.

Bedeutet die Symbole R₁, R₂ und R₃ jeweils ein Wasserstoffatom, so ist, wie in der vorstehend angegebenen Formel I angezeigt wird, der Benzolring natürlich in der 7-, 8- und 9-Stellung unsubstituiert. Alternativ ist der benzoide Ring, wie durch die Bedeutung der Reste R₁, R₂ und R₃ als niederen Alkylrest oder niederen Alkoxyrest dargestellt, entweder mono-, di- oder trisubstituiert. Der Ausdruck «niederer Alkylrest» bezieht sich auf eine einwertige aliphatische Kohlenstoffseitenkette mit 1 bis 4 C-Atomen, umfassend Reste, wie den Methylrest, Äthylrest, Propylrest, Isopropylrest, Butylrest, Isobutylrest oder tert.-Butylrest. Der Ausdruck «niederer Alkoxyrest» bezieht sich auf die entsprechenden niederen Alkyläther-Derivate derselben mit 1 bis 4 C-Atomen.

Wie aus der vorstehend angegebenen allgemeinen Formel I ersichtlich ist, ist die 10-Stellung des Cyclopentan- oder Cyclohexanrings ebenfalls substituiert oder nicht-substituiert. Ausser der Substitution durch Wasserstoff ist die Substitution auf die gleichen vorstehend definierten niederen Alkylreste beschränkt.

Schliesslich ist der Triazolring unsubstituiert oder in der 3-Stellung mit einer Vielzahl von Substituenten, wie durch das Symbol R₅ angezeigt ist, mono-substituiert. So bedeutet der Rest R₅ einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

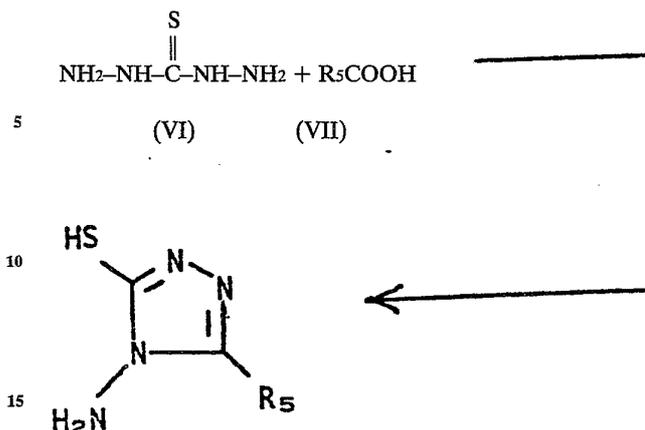
Der Ausdruck «pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze» bezieht sich auf irgendwelche nicht-toxische anorganische oder organische Säureadditionssalze der durch die allgemeine Formel I dargestellten Verbindungen. Beispiele für anorganische Säuren, welche geeignete Salze bilden, umfassen Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure und saure Metallsalze, wie Natriummonohydrogenorthophosphat und Kaliumhydrogensulfat. Beispiele für organische Säuren, welche geeignete Salze bilden, umfassen die Mono-, Di- und Tricarbonsäuren. Solche Säuren sind z. B. Essigsäure, Glycolsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, Phenyllessigsäure, Zimtsäure, Salicylsäure, 2-Phenoxybenzoesäure und Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure und 2-Hydroxyäthansulfon-

säure. Aufgrund der Tatsache, dass die Triazolobenzocycloalkylthiadiazine relativ schwache organische Basen sind, können die durch Addition von starken anorganischen Mineralsäuren gebildeten Salze leichter isoliert werden und stellen die bevorzugten erfindungsgemäss hergestellten Salze dar. Zusätzlich zur Salzbildung können die freien Basen der neuen Verbindungen entweder in hydratisierter oder in im wesentlichen wasserfreier Form vorliegen. Im allgemeinen sind die Säureadditionssalze dieser Verbindungen kristalline Materialien, welche in Wasser und verschiedenen hydrophilen organischen Lösungsmitteln löslich sind und im Vergleich zu der entsprechenden freien Base im allgemeinen einen höheren Schmelzpunkt und eine erhöhte chemische Stabilität aufweisen.

Beispiele für spezifische Verbindungen, welche von der vorstehend angegebenen Formel I umfasst werden, sind

10,10a-Dihydro-3,7-dimethyl-indeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 8-Äthyl-10,10a-dihydro-3-propyl-indeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 10,10a-Dihydro-3-methyl-9-propyl-indeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 10,10a-Dihydro-3,10-dipropyl-indeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 3-t-Butyl-10,10a-dihydro-7,8-dimethyl-indeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 7,8,9-Triäthyl-10,10a-dihydro-3-isopropyl-indeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 10,10a-Dihydro-7,8-dimethoxy-3-methyl-indeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 3-Butyl-10-äthyl-10,10a-dihydro-indeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 7,10-Dimethyl-10,10a-dihydro-3-isobutyl-indeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 10,10a-Dihydro-3,8-10-trimethyl-indeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 3-Äthyl-11,11a-dihydro-7-methyl-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 8-Butyl-11,11a-dihydro-3-methyl-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 8,9-Diäthyl-11,11a-dihydro-3-isobutyl-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 8-Äthoxy-11,11a-dihydro-3-propyl-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 3-Butyl-11,11a-dihydro-10-propyl-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 7,8,10-Triäthyl-11,11a-dihydro-3-isopropyl-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 11,11a-Dihydro-3,8,9,10-tetramethyl-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 9,10-Diäthyl-11,11a-dihydro-3-propyl-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
 3-Äthyl-11,11a-dihydro-7-methoxy-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin und
 3-Butyl-11,11a-dihydro-8,10-diisopropyl-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin.

Die als Ausgangsmaterialien zur erfindungsgemässen Herstellung der Verbindungen (I), eingesetzten Verbindungen sind entweder kommerziell verfügbar oder können durch ein Standardverfahren oder gut bekanntes spezifisches Verfahren hergestellt werden. So können die 4-Amino-4H-1,2,4-triazol-3-thiole der allgemeinen Formel III durch Umsetzen von Thiocarbohydrazid mit einer geeigneten Carbonsäure oder substituierten Carbonsäure gemäss dem folgenden Reaktionsschema



worin R_5 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, hergestellt werden. Im allgemeinen wird das Thiocarbohydrazid und die Carbonsäure zusammen etwa 1 Stunde bis etwa 12 Stunden in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels bei Temperaturen im Bereich von etwa 100 bis 160°C erhitzt.

Das resultierende Triazol kann anschliessend unter Verwendung von dem Fachmann bekannten Standardverfahren gewonnen werden.

Die 2-Halogenbenzocycloalkan-1-one der allgemeinen Formel II gehören zur Klasse der 2-Halogenbenzocyclopentan-1-one und 2-Halogenbenzocyclohexan-1-one. Diese Verbindungen werden nachfolgend durch ihre Trivialnamen als 2-Halogen-1-indanon bzw. 2-Halogen-1-tetralone bezeichnet. Die 2-Halogen-1-indanone und 2-Halogen-1-tetralone sind entweder kommerziell verfügbar oder können durch Halogenierung der entsprechenden 1-Indanone und 1-Tetralone, welche ebenfalls entweder kommerziell verfügbar sind oder bekannte Verbindungen sind, leicht hergestellt werden. Geeignete Halogenierungsmittel umfassen Brom, Chlor, Kupfer-II-bromid und Sulfurylchlorid. Die 2-Iod-1-indanone und 2-Iod-1-tetralone werden in der Regel über einen Halogenaustausch durch Behandlung der entsprechenden 2-Chlor- oder 2-Brom-1-indanone und 2-Chlor- oder 2-Brom-1-tetralone mit Natrium- oder Kaliumiodid in Acetonlösung hergestellt.

Die neuen Verbindungen werden leicht durch Kondensation der verschiedenen 2-Halogenbenzocycloalkan-1-one der allgemeinen Formel II mit den verschiedenen 4-Amino-4H-1,2,4-triazol-3-thiole der Formel III erhalten. Im allgemeinen wird die Kondensation durch Umsetzen der Verbindungen bei erhöhter Temperatur erzielt. In jenen Fällen, wo entweder einer oder beide der Reaktionsteilnehmer flüssig sind, kann die Kondensation durch einfaches Vermischen und nachfolgendes Erhitzen bewirkt werden. Alternativ kann die Reaktion in einem geeigneten inerten Lösungsmittel stattfinden. Geeignete nicht-reaktive Lösungsmittel umfassen die niederen Alkanole, Chloroform, Dioxan, Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Pentan, Hexan, Heptan, Benzol und Toluol. Die bevorzugten Lösungsmittel umfassen jene niederen Alkanole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen einschliesslich solcher Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, Amylalkohol und n-Hexanol, wobei Äthanol das Lösungsmittel der Wahl darstellt.

Die Temperatur, bei welcher die Kondensation stattfindet, variiert von Raumtemperatur bis 150°C. Vorzugsweise wird die Kondensation zur Erzielung maximaler Ausbeuten bei Temperaturen von etwa 60 bis 100°C durchgeführt. Aus Bequemlichkeitsgründen wird die Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches häufig angewandt.

Die Reaktionszeit ist normalerweise teilweise eine Funktion der angewandten Temperatur und teilweise eine Funktion des

Grades der auftretenden sterischen Hinderung. Zusätzlich kann die Natur der verschiedenen Substituenten am 2-Halogenbenzocycloalkan-1-on und dem Triazol die Einstellung der Reaktion notwendig machen. Jedoch reicht eine Reaktionszeit von 1 Stunde bis 12 Stunden zur Kondensation aus. Vorzugsweise wird die Reaktion, um irgendwelche thermische Spaltung, welche auftreten kann, auf ein Minimum herabzusetzen, in 1 bis 2 Stunden durchgeführt.

Die gewünschten Verbindungen werden im allgemeinen durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches im Vakuum unter Bildung eines Öles oder eines festen Rückstandes isoliert. Dieser Rückstand kann anschliessend in einem organischen Lösungsmittel, wie Chloroform oder Methylenchlorid gelöst werden und durch Extraktion mit einer wässrigen alkalischen Lösung, wie einer 5- oder 10%igen Natriumhydroxidlösung zur Entfernung von Verunreinigungen und irgendwelchen nicht-umgesetzten Ausgangsmaterialien gereinigt werden. Der verbleibende organische Extrakt kann gewaschen, getrocknet und konzentriert werden, um das gewünschte Produkt als Rohmaterial zu erhalten. Diese Rohprodukte können nach Standardverfahren durch Umkristallisation aus üblichen Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen einschliesslich Methanol, Äthanol, Äthylacetat, Methylenchlorid, Hexan und Pentan weiter gereinigt werden. Die pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze können durch Umkristallisieren der basischen Verbindungen aus einem angesäuerten Lösungsmittel, z. B. einer äthanolischen Lösung von Chlorwasserstoff hergestellt werden.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen und ihre nicht-toxischen pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze besitzen wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften. Diese Verbindungen können selektiv durch Reserpin induzierte extrapyramidale Muskelträglichkeiten oder Katalepsie mässigen, die bei Versuchstieren hervorgerufen wurde. Daher sind die neuen Verbindungen im allgemeinen als Antidepressantien, Antiparkinsonmittel und zur Behandlung von Katalepsie und Parkinson-ähnlichen Effekten, resultierend aus der Verabreichung von Neuroleptika an Säugetiere, z. B. Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Gerbils, Frettchen, Hunde, Katzen, Kühe und Pferde, sowie Menschen, nützlich.

Die Verabreichung von Reserpin an Mäuse, Ratten, Katzen und Hunde führt zu Bewegungsstörungen extrapyramidalen Ursprungs, welche im allgemeinen als kataleptische Störungen bezeichnet werden. Weiterhin werden Symptome erhalten, welche jenen der Parkinson'schen Krankheit gleichen, d.h. Akinesie, Steifheit und Zitterbewegungen. Diese Reaktion ist nicht einheitlich bei Hunden und Katzen, sondern variiert ziemlich von einem moderierten Zittern und Ataxie einerseits bis Kollaps gleichendem Schlaf andererseits, abhängig von der besonderen verabreichten Dosis. Weiterhin tritt ein peripherer Effekt auf, wie bei Mäusen und Ratten durch Paralyse des Augenlides oder Ptose und bei Katzen eine Paralyse der Nickhaut.

Die Fähigkeit der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen, Reserpin-induzierte Katalepsie oder Bewegungsmängel selektiv lindern zu können, wird normalerweise durch eine reproduzierbare Wiederherstellung der Bewegungsaktivität ohne gleichzeitige Remission der peripheren Effekte von Reserpin-Ptose bei Ratten und Mäusen demonstriert.

Für pharmazeutische Zwecke können die erfindungsgemässen Verbindungen an Warmblüter peroral oder parenteral als Wirkstoffe in üblichen Dosierungseinheits-Gemischen verabreicht werden. Diese Gemische bestehen üblicherweise im wesentlichen aus einer Dosierungseinheits-Form, die den Wirkstoff und einen inerten pharmazeutischen Träger enthält. Dosierungseinheitsformen umfassen in der Regel Tabletten, beschichtete Pillen, Kapseln, Dragees, Pastillen, Oblaten, Pulver, Elixiere klare flüssige Lösungen, Suspensionen, Emul-

sionen, Sirups und parenterale Gemische, wie intramuskuläre, intravenöse oder intradermale Präparate. Die Menge des Wirkstoffes, der in solchen Dosierungsformen verabreicht wird, kann über einen weiten Bereich, abhängig von der Art der Verabreichung, der Grösse und dem Gewicht des besondern zu behandelnden Lebewesens und ob die Behandlung prophylaktischer oder therapeutischer Natur ist, variieren. Im allgemeinen enthalten Dosierungseinheitsformen von etwa 5 mg bis 2 g Wirkstoff, bei einer Verabreichung von 1 bis 4mal täglich. Eine therapeutisch wirksame Menge des Wirkstoffes umfasst üblicherweise etwa 1 bis 200 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Die bei der Herstellung der pharmazeutischen Präparate verwendeten Excipienten können jene Excipienten sein, welche in der pharmazeutischen Technik bekannt sind. Diese Excipienten können entweder organischer oder anorganischer, fester oder flüssiger Natur sein. Geeignete feste Excipienten sind beispielsweise Gelatine, Lactose, Stärken, Magnesiumstearat und Vaseline. Geeignete flüssige Excipienten sind beispielsweise Wasser und Alkohole, wie Äthanol, Benzylalkohol und Polyäthylenglycole entweder mit oder ohne Zusatz eines geeigneten oberflächenaktiven Mittels. Im allgemeinen sind bevorzugte flüssige Excipienten, welche besonders für injizierbare Präparate nützlich sind, Wasser, Kochsalzlösung (saline solution), Dextrose und Glycollösungen, wie wässriges Propylenglycol oder eine wässrige Lösung von Polyäthylenglycol. Flüssige Präparate, die als sterile injizierbare Lösungen verwendet werden sollen, enthalten gewöhnlich von etwa 0,5 bis 25 Gew.-% und vorzugsweise von etwa 1 bis 10 Gew.-% des Wirkstoffes in Lösung.

Ein bevorzugtes Verfahren zur Verabreichung der erfindungsgemässen Verbindungen ist die perorale Verabreichung, entweder in fester Dosierungsform, wie Tabletten oder Kapseln, oder in flüssiger Form, wie ein orales Elixier, eine Suspension eine Emulsion oder ein Sirup. Die Tabletten, die den Wirkstoff enthalten, werden üblicherweise mit einem geeigneten inerten Verdünnungsmittel, wie Lactose, in Gegenwart eines disintegrierenden Mittels, z. B. Maisstärke, und Gleitmitteln, wie Magnesiumstearat, gemischt. Solche Tabletten können gewünschtenfalls durch bekannte Methoden mit enterischen Überzügen, z. B. durch Verwendung von Celluloseacetatphthalat, versehen werden. In gleicher Weise können Gelatinekapseln, entweder Hart- oder Weichgelatinekapseln, eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit oder ohne zusätzliche Excipienten enthalten und durch übliche Methoden hergestellt werden. Weiterhin können solche Kapseln geeigneterweise etwa 25 bis 500 mg Wirkstoff enthalten. Andere, weniger bevorzugte Gemische für die orale Verabreichung umfassen wässrige Lösungen, Suspensionen, Emulsionen oder Sirups. Gewöhnlich macht in solchen Gemischen der Wirkstoff von etwa 0,5 bis 10 Gew.-% aus. Der pharmazeutische Träger ist gewöhnlich wässriger Natur, z. B. aromatisches Wasser, auf Zucker basierender Sirup oder ein pharmazeutischer Mucilago. Für unlösliche Verbindungen können Suspendierungsmittel ebenfalls zugesetzt werden, ebenso wie Mittel zur Regulierung der Viskosität, z. B. Magnesiumaluminiumsilikat oder Carboxymethylcellulose. Puffer, Konservierungsmittel, Emulgierungsmittel und andere in der Technik bekannte Excipienten können ebenfalls zugesetzt werden.

Für parenterale Verabreichung, wie intramuskuläre, intravenöse oder subkutane Verabreichung, liegt die Menge des Wirkstoffes im allgemeinen im Bereich von etwa 0,05 bis 20 Gew.-% und vorzugsweise von etwa 0,1 bis 10 Gew.-% des flüssigen Gemisches. Um die Reizung an der Injektionsstelle zu eliminieren oder auf ein Minimum herabzusetzen, können solche Präparate ein nicht-ionisches oberflächenaktives Mittel mit einer hydrophilen-lipophilen Balance (HLB) von etwa 12 bis 17 enthalten. Die Menge des oberflächenaktiven Mittels in

solchen Präparaten beträgt gewöhnlich von etwa 5 bis 15 Gew.-%. Das oberflächenaktive Mittel kann ein einzelnes oberflächenaktives Mittel mit der vorstehend angegebenen hydrophilen-lipophilen Balance oder ein Gemisch von 2 oder mehreren Bestandteilen mit der gewünschten hydrophilen-lipophilen Balance sein. Beispiele für oberflächenaktive Mittel, die in parenteralen Präparaten nützlich sind, sind die Klasse der Polyoxyäthylensorbitanfettsäureester, z. B. Sorbitanmonooleat, und die Addukte von Äthylenoxid mit einer hydrophoben Base mit hohem Molekulargewicht, die durch Kondensation von Propylenoxid mit Propylenglycol gebildet werden. Die Konzentration des Wirkstoffes, der in diesen verschiedenen parenteralen Dosierungseinheitsformen normalerweise enthalten ist, variiert in der Regel über einen breiten Bereich und macht im allgemeinen etwa 0,05 bis 20 Gew.-% der Gesamtformulierung aus, wobei der restliche Bestandteil oder die restlichen Bestandteile aus den vorstehend genannten flüssigen pharmazeutischen Excipienten bestehen.

Die nachfolgend beschriebene Herstellung von Ausgangs- und Beispielsverbindungen dient der Erläuterung der vorliegenden Erfindung.

Präparat 1

4-Amino-5-äthyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiol

212,2 g Thiocarbohydrazid wurden zu 500 ml Propionsäure zugesetzt und etwa 90 Minuten bei seiner Rückflusstemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit wasserfreiem Äther verdünnt. Nach Stehen über Nacht im Kühlschrank wurde das gewünschte 4-Amino-5-äthyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiol filtriert, mit wasserfreiem Äther gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei ein Produkt mit einem Schmelzpunkt von 143 bis 146°C erhalten wurde.

Wurde im wesentlichen nach dem gleichen Verfahren gearbeitet, jedoch die in diesem Verfahren verwendete Propionsäure durch Essigsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure und Trimethylelessigsäure ersetzt, so wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

4-Amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiol,
4-Amino-5-propyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiol,
4-Amino-5-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiol,
4-Amino-5-butyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiol,
4-Amino-5-isobutyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiol bzw.
4-Amino-5-t-butyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiol.

Präparat 2

2-Brom-5,6-dimethoxyindan-1-on

38,4 g kommerziell verfügbares 5,6-Dimethoxyindan-1-on, enthalten in 250 ml Chloroform, und 50 ml Äthylacetat wurden zum Sieden erhitzt. Ein Gemisch aus 98,3 g Kupfer-II-bromid und 50 ml Äthylacetat wurden zugesetzt und das Gemisch wurde erhitzt, um die Eliminierung des Bromwasserstoffs aufrecht zu erhalten. Nachdem der gesamte Bromwasserstoff abgegeben war, wurde das Gemisch etwa 15 Minuten auf seine Rückflusstemperatur erhitzt und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in einer minimalen Menge Methylenchlorid gelöst, auf eine Aluminiumoxid-Säule gebracht und mit Methylenchlorid eluiert. Das Eluat wurde im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt und gekühlt, wobei das gewünschte 2-Brom-5,6-dimethoxyindan-1-on erhalten wurde, das nach Waschen und Trocknen an der Luft einen Schmelzpunkt von 148 bis 149°C aufwies.

Wurde im wesentlichen nach dem gleichen Verfahren gearbeitet, jedoch anstelle des verwendeten 5,6-Dimethoxyindan-1-on die folgenden Verbindungen eingesetzt

Indan-1-on,
4-Methylindan-1-on,
4,5,6-Triäthylindan-1-on,
3-Butyl-5-methylindan-1-on,
5-Isopropylindan-1-on,
3-Äthyl-6-propoxyindan-1-on und
5,6-Dibutoxyindan-1-on.

So wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

2-Brom-indan-1-on,
2-Brom-4-methylindan-1-on,
2-Brom-4,5,6-triäthylindan-1-on,
2-Brom-3-butyl-5-methylindan-1-on,
2-Brom-5-isopropylindan-1-on,
2-Brom-3-äthyl-6-propoxyindan-1-on bzw.
2-Brom-5,6-dibutoxyindan-1-on.

Das Erhitzen der so erhaltenen substituierten 2-Bromindan-1-one mit einer Lösung von Natriumiodid in Aceton führte zur Bildung der entsprechenden substituierten 2-Iodindan-1-one.

Präparat 3

2-Brom-4-methyl-1-tetralon

32,0 g kommerziell verfügbares 4-Methyl-1-tetralon, enthalten in 250 ml Chloroform, und 50 ml Äthylacetat wurden zum Sieden erhitzt. Ein Gemisch von 98,3 g Kupfer-II-bromid und 50 ml Äthylacetat wurde zugesetzt und auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nachdem der gesamte Bromwasserstoff abgegeben war, wurde das Gemisch eine weitere Stunde bei seiner Rückflusstemperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde heiss filtriert. Der Rückstand wurde mit siedendem Chloroform gewaschen und die kombinierten Filtrate wurden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in einer minimalen Menge Methylenchlorid gelöst, auf eine Aluminiumoxidsäule gebracht und mit Methylenchlorid eluiert. Das Eluat wurde konzentriert und das gewünschte 2-Brom-4-methyl-1-tetralon wurde als dunkles Öl erhalten.

Wurde im wesentlichen nach dem gleichen Verfahren gearbeitet, jedoch anstelle des vorstehend verwendeten 4-Methyl-1-tetralon

1-Tetralon,
5-Methyl-4-propyl-1-tetralon,
6,7-Diäthyl-1-tetralon,
4,5,6,7-Tetramethyl-1-tetralon,
7-Isopropyl-1-tetralon,
6-t-Butyl-4-äthyl-1-tetralon und
4,7-Diäthyl-1-tetralon.

verwendet, so wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

2-Brom-1-tetralon,
2-Brom-5-methyl-4-propyl-1-tetralon,
2-Brom-6,7-diäthyl-1-tetralon,
2-Brom-4,5,6,7-tetramethyl-1-tetralon,
2-Brom-7-isopropyl-1-tetralon,
2-Brom-6-t-butyl-4-äthyl-1-tetralon bzw.
2-Brom-4,7-diäthyl-1-tetralon.

Das Erhitzen der so erhaltenen substituierten 2-Brom-1-tetralone mit einer Lösung von Natriumiodid in Aceton unter Rückfluss führte zur Bildung der entsprechenden substituierten 2-Iod-1-tetralone.

Beispiel 1

3-Äthyl-10,10a-dihydroindeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin

31,7 g 2-Brom-1-indanon, 21,6 g 4-Amino-5-äthyl-1,2,4-triazol-3-thiol und 500 ml absolutes Äthanol wurden etwa 3,5 Stunden unter Rühren unter Rückfluss erhitzt. Wenige ml methanolischer Chlorwasserstoff wurden zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in verdünnter Salzsäure gelöst und mit Äther extrahiert. Die wässrige Lösung wurde mit einer verdünnten wässrigen Lösung von Natriumhydroxid alkalisch gemacht und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchlorid-Extrakte wurden vereinigt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene rohe 3-Äthyl-10,10a-dihydroindeno[1,2-e]-s-triazolo-[3,4-b][1,3,4]thiadiazin wurde aus einem Gemisch von Wasser und Äthanol umkristallisiert, wobei 21,4 g eines Produktes mit einem Schmelzpunkt von 163 bis 164°C erhalten wurden.

Wurde im wesentlichen nach dem gleichen Verfahren gearbeitet, jedoch das verwendete 2-Brom-1-indanon durch 2-Brom-5,6-dimethoxy-1-indanon ersetzt, so wurde 3-Äthyl-10,10a-dihydro-7,8-dimethoxy-indeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin mit einem Schmelzpunkt von 211,5 bis 212,0°C erhalten.

Wurde im wesentlichen nach dem gleichen Verfahren gearbeitet, jedoch die verschiedenen 2-Brom-indan-1-one von Präparat 2 eingesetzt, so wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

3-Äthyl-10,10a-dihydro-9-methyl-indeno[1,2-e]-s-triazolo-[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
3,7,8,9-Tetraäthyl-10,10a-dihydroindeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
10-Butyl-3-äthyl-10,10a-dihydro-8-methyl-indeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
3-Äthyl-10,10a-dihydro-8-isopropyl-indeno[1,2-e]-s-triazolo-[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
3,10-Diäthyl-10,10a-dihydro-7-propoxy-indeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin bzw.
7,8-Dibutoxy-3-äthyl-10,10a-dihydroindeno[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin.

Beispiel 2

3-Äthyl-11,11a-dihydro-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin

33,8 g 2-Brom-1-tetralon, 21,6 g 4-Amino-5-äthyl-1,2,4-triazol-3-thiol und 500 ml absolutes Äthanol wurden

etwa 3,5 Stunden unter Rühren unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft, gekühlt und mit Pentan verdünnt. Das sich beim Stehen bildende feste Material wurde abfiltriert, mit Pentan gewaschen, an der Luft getrocknet und in eine verdünnte Natriumhydroxidlösung gebracht. Dieses Gemisch wurde zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, einmal mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die wasserfreie Lösung wurde filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft und mit Pentan verdünnt. Das rohe 3-Äthyl-11,11a-dihydro-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin wurde filtriert und aus einer Benzol-Hexan-Lösung umkristallisiert, wobei ein Produkt mit einem Schmelzpunkt von 130 bis 132°C erhalten wurde.

Wurde im wesentlichen nach dem gleichen Verfahren gearbeitet, jedoch anstelle des vorstehend verwendeten 2-Brom-1-tetralon

2-Brom-6-methoxy-1-tetralon,
2-Brom-4-methyl-1-tetralon und
2-Brom-5-methoxy-1-tetralon

verwendet, so wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

3-Äthyl-11,11a-dihydro-8-methoxy-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin, (Schmp. 125 bis 126°C),
3-Äthyl-11,11a-dihydro-10-methyl-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin, (Schmp. 156 bis 158°C)

30 bzw.

3-Äthyl-11,11a-dihydro-9-methoxy-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin, (Schmp. 163 bis 164°C).

Wurde im wesentlichen das gleiche Verfahren angewandt, jedoch die verschiedenen 2-Brom-1-tetralone von Präparat 3 eingesetzt, so wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

3-Äthyl-11,11a-dihydro-9-methyl-10-propyl-10H-naphtho-[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
3,7,8-Triäthyl-11,11a-dihydro-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
3-Äthyl-11,11a-dihydro-7,8,9,10-tetramethyl-10H-naphtho-[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
3-Äthyl-11,11a-dihydro-7-isopropyl-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin,
8-t-Butyl-3,10-diäthyl-11,11a-dihydro-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin bzw.
3,7,10-Triäthyl-11,11a-dihydro-10H-naphtho[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin.