



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

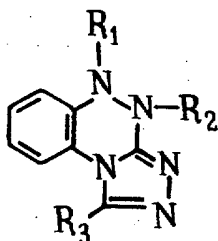
(19) SU (11) 1187722 A

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

(51) 4 C 07 D 471/04, 253/08,
A 61 K 31/53

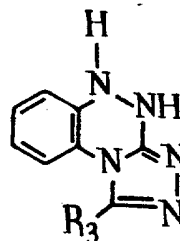
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

- (21) 2902200/23-04
(22) 03.04.80
(31) ЕЕ-2646
(32) 11.04.79
(33) HU
(46) 23.10.85. Бюл. № 39
(71) Эдьт Дьедьсерведьсети. Дьяр (HU)
(72) Дьердь Хайош, Андраш Мешшмер,
Пал Бенко, Луиза Петёц, Пал Гёрёг
и Иболиа Кошоцки (HU)
(53) 547.873(088.8)
(56) Вейганд-Хильгетаг. Методы экспе-
римента в органической химии. М.:
Химия, 1968, с. 431-432, 450-451.
Патент СССР № 888823,
кл. C 07 D 471/04, 1975.
(54)(57) 1. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗ-
ВОДНЫХ БЕНЗО-*as*-ТРИАЗИНА общей фор-
мулы



где R_1 и R_2 один независимо от друго-
го означают водород или низший ал-
килкарбонил, причем один из R_1 или
 R_2 не являются водородом;

R_3 - водород, метилтио,
отличающийся тем, что
соединение общей формулы

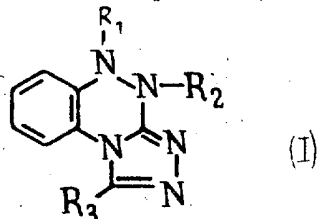


где R_3 имеет указанные значения,
подвергают взаимодействию с ацили-
рующим агентом - галондангидридом или
ангидридом низшей карбоновой кислоты
с последующим при необходимости пере-
водом полученного диацилпроизводного
в моноацилпроизводное путем частич-
ного гидролиза.

2. Способ по п.1, отличаю-
щийся тем, что процесс проводят
в среде избытка ацилирующего агента.

09 SU (11) 1187722 A

Изобретение относится к способам получения новых биологически активных производных бензо- α s-триазина общей формулы



где R_1 и R_2 независимо друг от друга означают водород или низший алкилкарбонил, причем один из R_1 или R_2 не является водородом;

R_3 - водород, метилтио, которые могут найти применение в фармацевтической промышленности.

Целью изобретения является разработка способа получения новых производных бензо- α s-триазина, которые являются биологически активными соединениями.

Пример 1. Получение 4,5-ди-ацетил-4,5-дигидро-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо- α s-триазина.

7,0 г (0,04 моль) 4,5-дигидро-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо- α s-триазина в течение 6 ч нагревают до кипения в смеси 35 мл ледяной уксусной кислоты и 35 мл уксусного ангидрида. В конце превращения реакционную смесь охлаждают, продукт высаживают путем добавления эфира и отфильтровывают. Получают 9,4 г целевого соединения. Выход 91%. Т.пл. 186-188°C.

Вычислено, %: N 27,20.

Найдено, %: N 26,95.

Мол. масса 257 (на основании масс-спектра).

Пример 2. Получение 4,5-дипропионил-4,5-дигидро-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо- α s-триазина.

Смесь 4,0 г (0,023 моль) 4,5-дигидро-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо- α s-триазина и 50 мл пропионового ангидрида нагревают при 120-125°C в течение часа. Реакционную смесь охлаждают и продукт высаживают путем добавления эфира. Получают 3,5 г (53,4%) целевого соединения. Т.пл. 192-193°C.

Вычислено, %: N 30,50.

Найдено, %: N 30,15.

Мол. масса 229 (на основании масс-спектра).

Пример 3. Получение 5-пропионил-4,5-дигидро-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо- α s-триазина.

5,0 г (0,017 моль) 4,5-дипропионил-4,5-дигидро-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо- α s-триазина обрабатывают 50 мл 5%-ного раствора гидроксида натрия.

Полученный в течение короткого времени раствор осветляют, фильтруют, фильтрат подкисляют уксусной кислотой и выпавший бесцветный осадок отфильтровывают. Получают 2,5 г (63%) целевого соединения. Т.пл. 244°C.

Вычислено, %: N 30,60.

Найдено, %: N 30,45.

Мол. масса 229 (на основании масс-спектра).

Пример 4. Получение 1-метилтио-4,5-дипропионил-4,5-дигидро-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо- α s-триазина.

10,0 г (0,046 моль) 1-метилтио-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо- α s-триазина и 12 г (0,068 моль) натрийдитионита суспендируют в 100 мл воды. К суспензии добавляют 20 мл этанола. Из полученного раствора вскоре выпадает осадок, который через 30 мин холодным отфильтровывают. Полученный 1-метилтио-4,5-дигидро-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо- α s-триазин (7,2 г, 71%) обрабатывают под аргоном при 120°C в течение 2 ч 65 мл пропионового ангидрида. Реакционную смесь упаривают, и остаток кристаллизуют из смеси метилхлорида и петролейного эфира. Получают 8 г (80%) целевого соединения. Т.пл. 119-120°C.

Вычислено, %: N 21,13.

Найдено, %: N 21,02.

Мол. масса 331 (на основании масс-спектра).

Пример 5. Получение 5-ацетил-4,5-дигидро-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо- α s-триазина.

Целевое соединение получают из 5,0 г (0,019 моль) 4,5-диацетил-4,5-дигидро-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо- α s-триазина аналогично описанному в примере 3 способу. Выход 1,71 г (42%). Т.пл. 219-220°C.

Найдено, %: N 32,36.

Вычислено, %: N 32,54.

Мол. масса 215 (на основании масс-спектра).

Пример 6. Получение 4,5-ди-ацетил-4,5-дигидро-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо- α s-триазина.

Смесь 5 г (0,028 моль) 4,5-дигидро-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо- α s-триазина, 4,8 г (0,062 моль) ацетилхлорида и 50 мл диметилформамида нагревают под

аргоном при 60°C в течение получаса. Реакционную смесь охлаждают и выпивают на лед. Продукт экстрагируют метилхлоридом и растворитель удаляют. Получают 6,0 г (72%) целевого соединения с т.пл. 186°C.

Вычислено, %: N 27,20.

Найдено, %: N 27,10.

Мол. масса 257 (на основании масс-спектра).

П р и м е р 7. Получение 5-пропионил-4,5-дигидро-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо-*αs*-триазины.

Смесь 4,0 г (0,023 моль) 4,5-дигидро-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо-*αs*-триазины, 2,2 г (0,023 моль) пропионилхлорида и 50 мл бензола нагревают до кипения под азотом. Реакционную смесь охлаждают, и выпавший продукт отфильтровывают. Получают целевое соединение с выходом 70%. Т.пл. 244°C. Продукт с веществом, полученным по примеру 3, не показывает понижения температуры плавления.

П р и м е р 8. Получение 5-ацетил-4,5-дигидро-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо-*αs*-триазины.

Смесь 7,0 г (0,040 моль) 4,5-дигидро-*s*-триазоло[3,4-*c*]-бензо-*αs*-триазины, 3,1 г (0,04 моль) ацетилхлорида и 50 мл толуола нагревают под азотом до кипения. Реакционную смесь охлаждают. Получают целевое соединение с выходом 70%. Т.пл. 220°C. Продукт с веществом, полученным по примеру 5, не показывает понижения температуры плавления.

Соединения общей формулы I, полученные согласно предлагаемому способу, обладают ценными фармацевтическими свойствами и оказывают противовоспалительное, обезболивающее и антагонистическое по отношению к вызванному наркозом и тетрабаназином действие.

Токсичность соединений общей формулы I определяют на мышах орально. Получают следующие результаты:

Соединение по примеру	LD ₅₀ , мг/кг
1	1100
2	2000
3	1750
4	1000
Мепробамат	1100
Парацетамол	510

Фенилбутазон	1000
Ацетилсалициловая кислота	1500

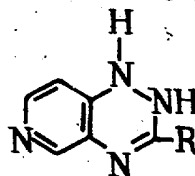
5 Обезболивающее (анальгетическое) действие соединений общей формулы I определяют на мышах по тесту "уксусная кислота Writhing". После применения 0,4 мл 0,5%-ного раствора уксусной кислоты высчитывают Writhing реакции, и полученный в течение 5 мин после обработки Writhing выражают как процент контрольного значения. Животных за 1 ч до применения уксусной кислоты орально обрабатывают тестовым веществом - соответствующей основой лекарственного препарата. Результаты приведены в табл. 1.

10 Противовоспалительное (отекоподавляющее) действие проверяют на крысах, 0,1 мл 1%-ного Carragenin раствора впрыскивают в подошву задней конечности животного. Объем лапы измеряют с помощью ртутного плетизмометра до и через 3 ч после введения вызывающего воспаление средства. Определяют вызывающие 30%-ное торможение дозы. Результаты представлены в табл. 2.

Потенцированное наркозом действие гексобарбитала определяют на мышах при пероральном введении. Данные указаны в табл. 3.

Соединения общей формулы I испытывают в сравнении с аналогом по структуре и эталонными препаратами.

В качестве аналога по структуре используют производные пиридо-[3,4-*c*]-*αs*-триазины общей формулы



45 где R - октил (соединение EGYT-1878) фенилэтил (соединение EGYT-1834), *p*-анизил (соединение EGYT-1887) и *p*-оксифенил (соединение EGYT-1949).

50 В качестве соединений общей формулы I, полученных согласно предлагаемому способу, по примеру 1 используют соединение EGYT 2617, по примеру 2 - соединение EGYT 2817, по примеру 3 - соединение EGYT 2924, по примеру 4 - соединение EGYT 2925.

55 Как видно из данных табл. 1 и 2, у соединений, полученных по пред-

лагаемому способу, противовоспалительное действие увеличено на порядок; по анальгетическому действию существенного различия между двумя группами соединений нет. Аналоги по структуре обладают теплопонижающим и подавляющим перистальтику кишечника и желудка действием. Соединения общей формулы I таким действи-

ем не обладают, однако по сравнению с аналогами по структуре у соединений общей формулы I появляется седативная активность. Причем, как видно из табл. 3, часть соединений общей формулы I значительно превышает как в отношении абсолютной дозы, так и в отношении терапевтического индекса седативное действие мепробамата.

Т а б л и ц а 1

Аналог по структуре	ED ₅₀ , мг/кг	Терапевтический индекс	Соединение общей формулы I	ED ₅₀ , мг/кг	Терапевтический индекс
EGYT-1878	200	>15	EGYT-2924	175	10
EGYT-1887	60	10	EGYT-2925	100	10
EGYT-1949	300	5,2	EGYT-2817	200	10
			Парацетамол	180	2,8

Т а б л и ц а 2

Аналог по структуре	Доза, вызывающая 30%-ное подавление ED ₃₀ , мг/кг	Терапевтический индекс	Соединение общей формулы I	Доза, вызывающая 30%-ное подавление ED ₃₀ , мг/кг	Терапевтический индекс
EGYT-1834	30	5,8	EGYT-2924	22	79,6
EGYT-1878	400	7,5	EGYT-2925	200	5,0
EGYT-1949	200	7,8	EGYT-2817	400	5,0
			EGYT-2617	110	10,0
			Фенилбутазон	90	11,1

Т а б л и ц а 3

Аналог по структуре	Соединение общей формулы I	ED ₅₀ , мг/кг	Терапевтический индекс
Не характерное для соединений седативное действие	EGYT-2924	140	12,5
	EGYT-2925	140	7,1
	EGYT-2817	80	25,0
	EGYT-2617	75	14,7
	Мепробамат	260	4,2

ВНИИПИ Заказ 6568/62 Тираж 383 Подписное

Филиал ИПИ "Патент", г.Ужгород, ул.Проектная, 4