



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

221293
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/04

(22) Přihlášeno 17 04 81

(21) (PV 2952-81)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 18 04 80
(939/80) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 27 08 82

(45) Vydáno 15 01 86

(72)
Autor vynálezu

BERÉNYI EDIT, GÖRÖG PÉTER dr., GRASSER KATALIN dr., KOSÓCZKY
IBOLYA dr., KOVÁCS ÁGNES, PETŐCZ LUJZA dr., BUDAPEŠT (MLR)

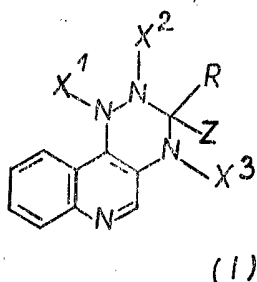
(73)
Majitel patentu

EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby nových derivátů dihydro-as-triazino[5,6-c]chinolinů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů dihydro-as-triazino[5,6-c]chinolinu níže uvedeného obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyseliny. V obecném vzorci I



R značí alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, benzyl, dimethoxybenzyl, fenylethyl, fenyl, p-tolyl, p-methoxyfenyl nebo trimethoxyfenyl,

X¹ značí atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo trifluoracetyl,

X² a X³ představují, nezávisle na sobě, atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž ale jedna z těchto skupin tvoří spolu se Z chemickou vazbu, s výhradou, že značí-li X¹ atom vodíku,

2

pak jeden ze substituentů X² a X³ nevytvářející spolu se Z chemickou vazbu, má jiný význam než atom vodíku.

Nové sloučeniny obecného vzorce I mají v první řadě protizánětlivou, analgetickou, protikřečovou a tranquilizační účinnost.

Některé 3-substituované 1,2-dihydro-as-triazino[5,6-c]chinoliny jsou popsány v britských patentových spisech čísla 1 382 781 a 1 401 164. Avšak as-triazino[5,6-c]chinoliny substituované v polohách 1, 2, popřípadě 4, nejsou dosud známy.

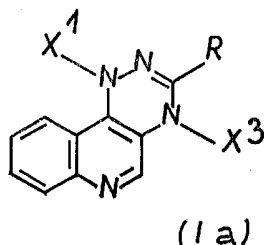
V obecném vzorci I značí alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku rovněž probíhající nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, jako methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou, sek.-butylovou, terc.-butylovou, isobutylovou, pentylovou, hexylovou, heptylovou, oktylovou, nonylovou, decylovou, undecylovou nebo dodecylovou skupinu.

Alkanoylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku značí alkanoylovou skupinu s přímo probíhajícím nebo rozvětveným řetězcem, jako formylovou, acetylovou, propionylovou, butyrylovou, isobutyrylovou, valerylovou nebo hexanoylovou skupinu.

Jako farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami lze používat adičních solí s anorganickými kyselinami, jako síranu,

hydrochloridu, hydrobromidu a podobných, nebo adičních solí s organickými kyselinami, jako octanu, šťavelanu, vlnanu, maleinanu, fumaranu a podobných.

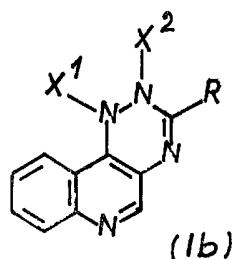
Podtřídu sloučenin obecného vzorce I tvoří deriváty 1,4-dihydro-as-triazino[5,6-c]chinolinu obecného vzorce Ia



ve kterém R a X¹ mají shora uvedený význam, X³ značí alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

Substituent X¹ značí výhodně alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo trifluoracetyl a substituent X³ značí výhodně alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Další podtřídu sloučenin obecného vzorce I tvoří deriváty 1,2-dihydro-as-triazino[5,6-c]chinolinu obecného vzorce Ib

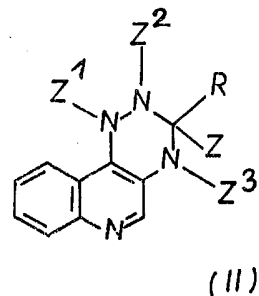


ve kterém R má shora uvedený význam, X¹ značí alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo trifluoracetyl, X² značí atom vodíku nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky vhodné soli s kyselinami.

Výhodnými deriváty dihydro-as-triazino[5,6-c]chinolinu obecného vzorce I jsou jmenovitě následující sloučeniny:

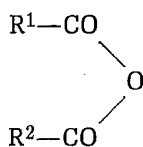
- 1-acetyl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino[5,6-c]chinolin,
- 4-acetyl-3-fenyl-1,4-dihydro-as-triazino[5,6-c]chinolin,
- 1-acetyl-3-butyl-1,2-dihydro-as-triazino[5,6-c]chinolin
- 1-acetyl-3-oktyl-1,2-dihydro-as-triazino[5,6-c]chinolin,
- 1-acetyl-3-isobutyl-1,2-dihydro-as-triazino[5,6-c]chinolin
- 1-acetyl-3-terc.-butyl-1,2-dihydro-as-triazino[5,6-c]chinolin,
- 1-acetyl-3-(3'-methyl-1'-butyl)-1,2-dihydro-as-triazino[5,6-c]chinolin.

Nové deriváty dihydro-as-triazino[5,6-c]chinolinu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami lze podle vynálezu vyrábět tím způsobem, že se adiční sůl kyseliny s dihydro-as-triazino[5,6-c]chinolinem obecného vzorce II



ve kterém R má shora uvedený význam, Z¹ značí atom vodíku a Z² a Z³ značí atomy vodíku, přičemž jeden z těchto substituentů vytváří společně se Z chemickou vazbu, uvede do reakce s reaktivním acylačním derivátem alkankarboxylové kyseliny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo trifluoracetylové kyseliny a získaná monoacylová sloučenina, popřípadě uvolněná ze své adiční soli s kyselinou, se popřípadě uvede do reakce s reaktivním acylačním derivátem alkankarboxylové kyseliny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo trifluoracetylové kyseliny, přičemž se získá diacylová sloučenina obecného vzorce I a popřípadě se kterákoliv takto získaná sloučenina obecného vzorce I převede na příslušnou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou, anebo se sloučenina obecného vzorce I uvolní ze své adiční soli s kyselinou působením báze.

Jako acylačního činidla se dá s výhodou použít příslušného anhydridu kyseliny obecného vzorce III



ve kterém R¹ a R² značí nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu.

Acylační reakce podle vynálezu se výhodně provádějí v prostředí karboxylové kyseliny odpovídající použitému acylačnímu činidlu. Jako rozpouštědla nebo ředidla lze však rovněž použít přebytku acylačního činidla. Acylace lze dále provádět v přítomnosti jakéhokoliv interního rozpouštědla, které nereaguje s přítomnými reakčními složkami.

Reakce se obecně provádí při reakční teplotě v rozmezí od 0 °C do 200 °C, výhod-

ně při 40 až 150 °C. Obvykle se výchozí sloučeniny obecného vzorce II acylují při bodu varu reakční směsi.

Výchozí látka obecného vzorce II se nechá s výhodou reagovat se 2 až 3 molekulovými ekvivalenty acylačního činidla, obvykle při bodu varu reakční směsi. Produkt, který se vyloučí po ochlazení, jest obvykle tvořen adiční solí monoacylovaného dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu s kyselinou. Uvedený monoacylovaný produkt lze převést na diacylovanou sloučeninu v dalším acylačním stupni, za použití přebytku acylačního činidla, jak bylo uvedeno výše. V tomto případě se před acylací do druhého stupně monoacylovaný produkt s výhodou uvolní ze své adiční soli s kyselinou působením vhodné báze, jako hydrogenuhličitanu sodného.

V některých případech, v závislosti na reakčních podmínkách, jako na přebytku acylačního činidla a na reakční době, mohou vznikat mono- a diacylované produkty. Monoacylované dihydro-as-triazino(5,6-c)chinoliny vznikají přednostně při kratší reakční době a při menším přebytku acylačního činidla. Diacylaci lze kompletně provést při použití delší reakční doby a vyššího přebytku acylačního činidla.

Sloučeninu obecného vzorce I lze popřípadě uvolnit ze získané adiční soli s kyselinou nebo ji lze převést na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II lze připravovat způsobem popsaným v britských patentech číslo 1 382 781 a 1 401 164.

Nové dihydro-as-triazino(5,6-c)chinoliny obecného vzorce I vykazují v řadě farmakologických testů významnou biologickou účinnost. Uvedené sloučeniny vykazují především protizánětlivou, analgetickou, protikřečovou a tranquilizační účinnost, a dále potencují účinnost narkotik.

Akutní toxicita sloučenin obecného vzorce I byla stanovena na myších samicích a samcích o hmotnosti 18 až 24 g. Sloučeniny byly podávány orálně. Nalezené hodnoty středních letálních dávek LD₅₀ jsou shrnuty v tabulce I, ve které jsou rovněž uvedeny akutní toxicity následujících srovnávacích látek:

meprobamátu [2-methyl-2-propylpropan-1,3-diol, dikarbamát],
fenylbutanonu [4-butyl-1,2-difenylpyrazolidin-3,5-dion],
paracetamolu [p-hydroxyacetanilid],
trimethadionu [3,5,5-trimethyloxazolidin-2,4-dion] a
amitriptylinu [5-[3-dimethylaminopropyliden]-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cyklohepten].

Tabulka I

Akutní toxicity některých sloučenin obecného vzorce I

Sloučenina (číslo příkladu)	LD ₅₀ p.o. mg/kg
1	2000
3	2000
6	2000
7	2000
8	2000
9	2000
10	2000
meprobamát	1100
fenylbutazon	1000
paracetamol	540
trimethadion	2050
amitriptylin	225

Analgetická účinnost byla studována na myších za použití testu svíjení vyvolaného kyselinou octovou. Po intraperitoneálním podání 0,4 ml 0,5 % kyseliny octové byly spočítány svíjecí reakce zvířete mezi pátou a desátou minutou. Pro každou testovanou sloučeninu bylo vypočítáno příslušné „číslo svíjení“ jako procento z hodnoty nalezené u kontrolní skupiny. Testované sloučeniny byly podávány zvířatům orálně 1 hodinu před aplikací kyseliny octové. Kontrolní skupině byl orálně podán nosič bez účinné sloučeniny. Získané výsledky jsou shrnuty v tabulce II, ve které jsou uvedeny hodnoty středně účinných dávek ED₅₀ a terapeutické indexy testovaných látek a rovněž srovnávacích látek. Jako referenčních látek bylo použito paracetamolu a fenylbutazonu.

Tabulka II

Analgetická účinnost sloučenin obecného vzorce I

Sloučenina (číslo příkladu)	ED ₅₀ p. o. mg/kg	Terapeutický index LD ₅₀ /ED ₅₀
1	125	16
6	320	6
10	100	20
paracetamol	180	3
fenylbutazon	60	16

Protizánětlivá účinnost nových sloučenin podle vynálezu byla sledována u krys Wintorovou metodou (viz J. Pharm. Exp. Ther. 141, 369 /1963/). Do chodidlové oblasti jedné ze zadních pracků zvířete bylo subkutánně injikováno 0,1 ml 1% suspenze karageninu. Testované sloučeniny byly zvířatům podány orálně 1 hodinu před aplikací suspenze karageninu. Velikost vyvolaného

otoku byla stanovena měřením objemu ošetřené pracky rtuťovým pletysmometrem před podáním a za tři hodiny po podání injekce. Získané výsledky jsou shrnuty v tabulce III, ve které jsou uvedeny hodnoty ED₅₀ a terapeutické indexy testovaných sloučenin a srovnávací látky (fenylbutazonu).

Tabulka III

Protizánětlivá účinnost sloučenin obecného vzorce I

Sloučenina (číslo příkladu)	ED ₅₀ p. o. mg/kg	Terapeutický index LD ₅₀ /ED ₅₀
1	100	20
6	36	55
10	200	10
fenylbutazon	100	10

Protikřečová účinnost sloučenin obecného vzorce I byla testována na bílých myších o hmotnosti 20 až 25 g na základě inhibice křečových stahů vyvolaných elektrošokem. Elektrošok byl vyvolán proudem o intenzitě 45 mA zavedeným do korneálních elektrod. Frekvence použitého elektrického proudu byla 50 Hz a doba trvání každého elektrošoku 0,4 sekundy. Za kritérium pro-

tikřečového účinku látek byla pokládána úplná inhibice svalové extenze zadních končetin. Testované sloučeniny byly podávány orálně 1 hodinu před elektrošokem. Získané výsledky jsou shrnuty v tabulce IV, ve které jsou uvedeny hodnoty ED₅₀ a terapeutické indexy testovaných sloučenin a rovněž analogické hodnoty srovnávací látky (trimethadionu).

Tabulka IV

Inhibice spasmů vyvolaných elektrošokem sloučeninami obecného vzorce I

Sloučenina (číslo příkladu)	ED ₅₀ p. o. mg/kg	Terapeutický index LD ₅₀ /ED ₅₀
6	160	12,5
7	450	4,4
8	200	10
trimethadion	400	5,3

Protikřečová účinnost sloučenin obecného vzorce I byla rovněž sledována v testech inhibice křečových stahů vyvolaných pentamethylentetrazolem (6,7,8,9-tearahydro-5H-tetrazolazepinem). Bílým myším rozděleným do skupin po 6 zvířatech byl intraperitoneálně podán pentamethylentetrazol v dávkách po 125 mg/kg a byly registrovány

křečové stahy svalů zadních končetin. Testované sloučeniny byly podávány orálně 1 hodinu před aplikací injekce pentamethylentetrazolu. Získané výsledky jsou shrnuty v tabulce V, ve které jsou uvedeny hodnoty ED₅₀ a terapeutické indexy testovaných sloučenin a srovnávací sloučeniny (trimethadionu).

Tabulka V

Inhibice křečových stahů vyvolaných pentamethylentetrazolem sloučeninami obecného vzorce I

Sloučenina (číslo příkladu)	ED ₅₀ p. o. mg/kg	Terapeutický index LD ₅₀ /ED ₅₀
6	90	22,2
7	350	5,7
8	72	27,8
9	165	12
trimethadion	490	4,3

Účinek nových sloučenin obecného vzorce I na potenciaci narkosy byl testován na skupinách myši skládajících se ze 6 zvířat. Zvířata kontrolní skupiny obdržela orálně 0,9% vodný roztok chloridu sodného v dávce 20 ml/kg, zvířata v ostatních skupinách orálně testovanou sloučeninu. Po 1 hodině byl zvířatům podán intravenózně hexobarbital [kyselina 5-(1-cyklohexenyl)-1,5-dimethylbarbiturová] v dávce 40 mg

Tabulka VI

Potenciace narkosy sloučeninami obecného vzorce I

Sloučenina (číslo příkladu)	ED ₅₀ p. o. mg/kg	Terapeutický index LD ₅₀ /ED ₅₀
1	200	10
3	150	13,3
6	125	16
8	70	28,5
10	100	20
meprobamát	260	4,2

Antagonistický účinek nových sloučenin obecného vzorce I vůči tetrabenazinu byl testován na skupinách myši skládajících se z 10 zvířat. Zvířata z kontrolní skupiny dostala orálně 0,9 % vodný roztok chloridu sodného v dávce 20 ml/kg a zvířatům v ostatních skupinách byly orálně aplikovány testované sloučeniny. Za 30 minut po podání účinné látky nebo vehikula byl zvířatům intraperitoneálně aplikován tetrabenazin [3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexa-

na kg. Za pozitivní odpověď bylo považováno 150% prodloužení doby spánku ve srovnání s průměrnou hodnotou nalezenou u kontrolních zvířat. Počet zvířat s pozitivní reakcí byl srovnán s celkovým počtem ošetřených zvířat. Hodnoty ED₅₀ vypočtené z těchto dat a rovněž příslušné terapeutické indexy jsou uvedeny v tabulce VI; jako srovnávací sloučeniny bylo použito meprobamátu.

hydrobenzo/a/chinolisin-2-on). Za 30, 60, 90 a 120 minut po podání tetrabenazinu byla spočítána zvířata s oční štěrbinou zavřenou očními víčky. Data získaná v jednotlivých měřicích intervalech byla sečtena a bylo vypočteno procento inhibice vzhledem ke kontrolám. Nalezené hodnoty ED₅₀ a z nich vypočtené terapeutické indexy jsou uvedeny v tabulce VII; jako srovnávací látky bylo použito amitriptylinu.

Tabulka VII

Antagonistický účinek sloučenin obecného vzorce I vůči tetrabenazinu

Sloučenina (číslo příkladu)	ED ₅₀ p. o. mg/kg	Terapeutický index LD ₅₀ /ED ₅₀
8	20	100
10	14,5	138
11	54	37
amitriptylin	12	19

Dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinů obecného vzorce I a rovněž jejich adičních solí s kyselinami lze používat jako účinných látek ve farmaceutických prostředcích. Léčivé přípravky podle vynálezu lze připravovat smícháním nových sloučenin obecného vzorce I nebo jejich adičních solí s kyselinami s jedním nebo více pevnými nebo kapalnými, farmaceuticky vhodnými nosiči a převedením získané směsi na vhodné farmaceutické přípravky.

Typická dávka sloučeniny obecného vzorce I pro dospělé pacienty je 1 až 1000 mg/kg, výhodně 5 až 500 mg/kg.

Farmaceutické přípravky podle vynálezu se s výhodou vyrábějí pro orální aplikaci, jako ve formě tablet, tobolek, potahovaných tablet, roztoků, suspensí a podobně, nebo

pro perenterální aplikaci, jako například ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí.

Jako vhodných nosičů se v pevných farmaceutických přípravcích používají pojiva, jako želatina, sorbitol nebo polyvinylpyrrolidon, plnidla, jako laktosa, cukr, škrob nebo fosforečnan vápenatý, pomocné látky pro tabletování, jako stearan hořečnatý, polyethylenglykol nebo kysličník křemičitý, a smáčedla, jako laurylsulfát sodný, a další.

Jako nosičů se v kapalných farmaceutických přípravcích dá používat suspenzačních činidel, jako sorbitolu, roztoků cukru, želatiny nebo karboxymethylcelulose, emulgačních prostředků, jako monooleátu sorbitolu, rozpouštědel, jako olejů, glycerinu, propylenglykolu nebo ethanolu, ochranných prostředků, jako methyl-(p-hydroxybenzo-

átu nebo propyl-(p-hydroxybenzoátu), a dalších.

Farmaceutické přípravky mohou popřípadě rovněž obsahovat známé aromačnické prostředky a barviva.

Další podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů, které však rozsah vynálezu žádným způsobem neomezuje.

Příklad 1

1-Acetyl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Směs 13,0 g (0,045 mol) hydrochloridu 3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu a 30 ml acetanhydridu se zahřívá 15 minut k varu pod zpětným chladičem. Po 5 minutách varu se výchozí látka rozpustí a po dalších 5 minutách se začíná vylučovat produkt ve formě paprikově červených krystalků. Po ochlazení reakční směsi se krystalická látka odfiltruje a promyje ethylacetátem. Získá se 11,2 g (výtěžek 74,8 %) hydrochloridu 1-acetyl-3-amyl-1,2-dihydro-as(5,6-c)chinolinu o teplotě tání 212 až 213 °C.

Za účelem uvolnění báze se 6,0 g (0,018 mol) hydrochloridu 1-acetyl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu suspenduje ve 40 ml vody a pH směsi se upraví koncentrovaným roztokem hydrogenuhličitanu sodného na hodnotu 7. Získaná, žlutě zbarvená krystalická látka se odfiltruje a promyje vodou. Získá se 5,26 g 1-acetyl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu o t. t. 178 až 180 °C; výtěžek 98,5 %.

Příklad 2

1,2-Diacetyl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Směs 9,5 g (0,032 mol) 1-acetyl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu a 85 ml acetanhydridu se zahřívá 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem a po ochlazení se roztok nalije do vody. Vyloučená světle žlutě zbarvená krystalická látka se odfiltruje a promyje vodou. Získá se 9,25 g (85,3 % výtěžek) 1,2-diacetyl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu o t. t. 116 až 117 °C.

Příklad 3

4-Acetyl-3-fenyl-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Směs 10,0 g (0,033 mol) 3-fenyl-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu hydrochloridu a 20 ml acetanhydridu se zahřívá 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem.

Tmavě fialově zbarvená výchozí sloučenina se během reakce rozpustí a vyloučí se cihlově červeně zbarvený krystalický produkt. Po jeho odfiltrování se získá 6,2 g (výtěžek 55,6 %) hydrochloridu 4-acetyl-3-fenyl-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu o t. t. 256 až 258 °C.

Za účelem uvolnění báze se 6,2 g (0,018 mol) hydrochloridu 4-acetyl-3-fenyl-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu nasuspenduje ve 100 ml vody a pH směsi se upraví koncentrovaným roztokem hydrogenuhličitanu sodného na hodnotu 7. Získaná žlutě zbarvená krystalická látka se odfiltruje a promyje vodou. Získá se 5,0 g (výtěžek 92 %) 4-acetyl-3-fenyl-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu o t. t. 267 až 268 °C.

Příklad 4

1,4-Diacetyl-3-fenyl-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Směs 10,0 g (0,033 mol) hydrochloridu 3-fenyl-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu a 50 ml acetanhydridu se zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Získaný roztok se nalije do vody a vyloučená krystalická látka se odfiltruje a promyje vodou. Získá se 7,0 g (výtěžek 68 %) 1,4-diacetyl-3-fenyl-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu o t. t. 200 až 202 °C.

Stejná sloučenina se získá, když se nechá reagovat 4-acetyl-3-fenyl-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin připravený způsobem popsaným v příkladu 3, nebo jeho adiční sůl s kyselinou, s acetanhydridem.

Příklad 5

1-Propionyl-2-acetyl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Směs 3,5 g (0,01 mol) 1-propionyl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu s 30 mililitry acetanhydridu se zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Směs se nalije do vody, vyloučený olejovitý produkt se po ztuhnutí odfiltruje a promyje vodou. Získá se 2,4 g (výtěžek 68 %) 1-propionyl-2-acetyl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu o t. t. 115 až 116 °C.

Příklad 6

1-Acetyl-3-butyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-butyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 1 a získá se 1-acetyl-3-butyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 61 %; t. t. 168 až 170 °C. Teplota tání hydrochloridu je 218 až 220 °C.

Příklad 7

1-Acetyl-3-oktyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-oktyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 1 a získá se 1-acetyl-3-oktyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 63 %; t. t. 97 až 99 °C. Hydrochlorid taje při 210 až 212 °C.

Příklad 8

1-Acetyl-3-isobutyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-isobutyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 1 a získá se 1-acetyl-3-isobutyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 65 %; t. t. 234 až 236 °C. Hydrochlorid taje při 206 až 208 °C.

Příklad 9

1-Acetyl-3-terc.butyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-terc.butyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 1 a získá se 1-acetyl-3-terc.butyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 71 %; t. t. 272 až 274 °C. Hydrochlorid taje při 268 až 270 °C.

Příklad 10

1-Acetyl-3-(3'-methyl-1'-butyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-(3'-methyl-1'-butyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 1 a získá se 1-acetyl-3-(3'-methyl-1'-butyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 52 %; t. t. 124 až 126 °C. Hydrochlorid má t. t. 194 až 196 °C.

Příklad 11

1-Acetyl-3-(1'-ethyl-1'-propyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-(1'-ethyl-1'-propyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 1 a získá se 1-acetyl-3-(1'-ethyl-1'-propyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 75 %; t. t. 245 až 247 °C. Hydrochlorid má t. t. 212 až 214 °C.

Příklad 12

1-Acetyl-3-(2',2'-dimethylpropyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-(2',2'-dimethylpropyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 1 a získá se 1-acetyl-3-(2',2'-dimethylpropyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 45 %; t. t. 248 až 250 °C. Hydrochlorid má t. t. 235 až 237 °C.

Příklad 13

1-Acetyl-3-benzyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-benzyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 1 a získá se 1-acetyl-3-benzyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 63 %; t. t. 195 až 197 °C. Hydrochlorid má t. t. 215 až 216 °C.

Příklad 14

1-Acetyl-3-(beta-fenylethyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-(beta-fenylethyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 1 a získá se 1-acetyl-3-(beta-fenylethyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 35 %; t. t. 238 až 240 °C. Hydrochlorid má t. t. 206 až 208 °C.

Příklad 15

1-Acetyl-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 1 a získá se 1-acetyl-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 54 %; t. t. 200 až 202 °C. Hydrochlorid má t. t. 235 až 236 °C.

Příklad 16

1-Propionyl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin, hydrochlorid

Hydrochlorid 3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje propionanhydridem způsobem popsaným v příkladu 1 a získá se hydrochlorid 1-propionyl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu o t. t. 236 až 238 °C.

Příklad 17

1-Butyryl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje butyranhydridem způsobem popsaným v příkladu 1 a získá se 1-butyryl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 73 %; t. t. 123 až 125 °C. Hydrochlorid taje při 220 až 222 °C.

Příklad 18

1-Valeroyl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje valeroylanhydridem způsobem popsaným v příkladu 1 a získá se 1-valeroyl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 81 %; t. t. 118 až 120 °C. Hydrochlorid má t. t. 216 až 218 °C.

Příklad 19

1-Trifluoracetyl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje trifluoracetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 1 a získá se 1-trifluoracetyl-3-amyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 73 %; t. t. 187 až 189 °C. Hydrochlorid má t. t. 160 až 161 °C.

Příklad 20

1,2-Diacetyl-3-butyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

1-Acetyl-3-butyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 2 a získá se 1,2-diacetyl-3-butyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 95 %; t. t. 104 až 106 °C.

Příklad 21

1,2-Diacetyl-3-oktyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

1-Acetyl-3-oktyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 2 a získá se 1,2-diacetyl-3-oktyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 80 %; t. t. 95 až 97 °C.

Příklad 22

1,2-Diacetyl-3-(3'-methyl-1'-butyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

1-Acetyl-3-(3'-methyl-1'-butyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 2 a získá se 1,2-diacetyl-3-(3'-methyl-1'-butyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 60 %; t. t. 116 až 118 °C.

Příklad 23

1,2-Diacetyl-3-isobutyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

1-Acetyl-3-isobutyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 2 a získá se 1,2-diacetyl-3-isobutyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 58 %; t. t. 184 až 186 °C.

Příklad 24

1,2-Diacetyl-3-(1'-ethyl-1'-propyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

1-Acetyl-3-(1'-ethyl-1'-propyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 2 a získá se 1,2-diacetyl-3-(1'-ethyl-1'-propyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 67 %; t. t. 124 až 126 °C.

Příklad 25

1,2-Diacetyl-3-benzyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

1-Acetyl-3-benzyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 2 a získá se 1,2-diacetyl-3-benzyl-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 62 %; t. t. 125 až 127 °C.

Příklad 26

1,2-Diacetyl-3-(beta-fenylethyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

1-Acetyl-3-(beta-fenylethyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 2 a získá se 1,2-diacetyl-3-(beta-fenylethyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 68 %; t. t. 203 až 205 °C.

Příklad 27

1,2-Diacetyl-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

1-Acetyl-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 2 a získá se 1,2-diacetyl-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-1,2-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 98 %; t. t. 196 až 197 °C.

Příklad 28

4-Acetyl-3-(p-tolyl)-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin.

3-(p-Tolyl)-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin, hydrochlorid, se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 3 a získá se 4-acetyl-3-(p-tolyl)-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 66 %; t. t. 280 až 282 °C. Příslušný hydrochlorid má t. t. 254 až 256 °C.

Příklad 29

4-Acetyl-3-(p-methoxyfenyl)-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-(p-methoxyfenyl)-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 3 a získá se 4-acetyl-3-(p-methoxyfenyl)-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 10 %; t. t. 240 až 241 °C.

Příklad 30

4-Propionyl-3-fenyl-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-fenyl-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje propionanhydridem způsobem popsaným v příkladu 3 a získá se 4-propionyl-3-fenyl-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 5 %; teplota tání 236 až 238 °C.

Příklad 31

1,4-Diacetyl-3-(p-tolyl)-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-(p-tolyl)-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 4 a získá se 1,4-diacetyl-3-(p-tolyl)-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 77 procent; t. t. 204 až 205 °C.

Příklad 32

1,4-Diacetyl-3-(p-methoxyfenyl)-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-(p-methoxyfenyl)-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 4 a získá se 1,4-diacetyl-3-(p-methoxyfenyl)-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 80 %; t. t. 193 až 194 °C.

Příklad 33

1,4-Diacetyl-3-(3',4',5'-trimethoxyfenyl)-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-(3',4',5'-trimethoxyfenyl)-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje acetanhydridem způsobem popsaným v příkladu 4 a získá se 1,4-diacetyl-3-(3',4',5'-trimethoxyfenyl)-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 60 %; t. t. 222 až 223 °C.

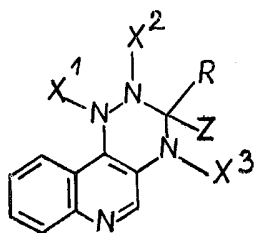
Příklad 34

1,4-Dipropionyl-3-fenyl-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin

Hydrochlorid 3-fenyl-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinu se acyluje propionanhydridem způsobem popsaným v příkladu 4 a získá se 1,4-dipropionyl-3-fenyl-1,4-dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolin ve výtěžku 46 %; teplota tání 156 až 157 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů dihydro-as-triazino(5,6-c)chinolinů obecného vzorce I



(1)

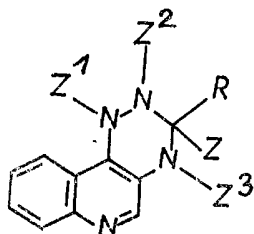
ve kterém

R značí alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, benzyl, dimethoxybenzyl, fenylethyl, fenyl, p-tolyl, p-methoxyfenyl nebo trimethoxyfenyl,

X1 značí atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo trifluoracetyl,

X2 a X3 představují, nezávisle na sobě, atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž ale jedna z těchto skupin tvoří spolu se Z chemickou vazbu, s výhradou, že značí-li X1 atom vodíku, pak jeden ze substituentů X2 a X3 nevytvá-

řející spolu se Z chemickou vazbu, má jiný význam než atom vodíku, a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se adiční sůl kyseliny s dihydro-as-triazino-[5,6-c]chinolinem obecného vzorce II

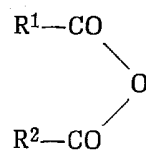


(II)

ve kterém R má shora uvedený význam, Z¹ značí atom vodíku a Z² a Z³ značí atomy vodíku, přičemž jeden z těchto substituentů vytváří společně se Z chemickou vazbu, uvede do reakce s reaktivním acylačním derivátem alkankarboxylové kyseliny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo trifluoracetylové kyseliny a získaná monoacylová sloučenina, popřípadě uvolněná ze své adiční soli s kyselinou, se popřípadě uvede do reakce s re-

aktivním acylačním derivátem alkankarboxylové kyseliny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo trifluoracetylové kyseliny, přičemž se získá diacylová sloučenina obecného vzorce I a popřípadě se kterákoliv takto získaná sloučenina obecného vzorce I převede na příslušnou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou, anebo se sloučenina obecného vzorce I uvolní ze své adiční soli s kyselinou působením báze.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako reaktivního acylačního derivátu alkankarboxylové kyseliny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo trifluoracetylové kyseliny použije příslušného anhydridu obecného vzorce III



(III),

ve kterém R¹ a R² značí nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu.