

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

248711
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 487/04



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 13 10 83

(21) [PV 7528-83]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 18 10 82
(434771) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 15 03 88

(72)

Autor vynálezu

KADIN SAUL BERNARD, NEW LONDON, CONNECTICUT,
SARGES REINHARD, MYSTIC, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby derivátů [1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4-aminu

1

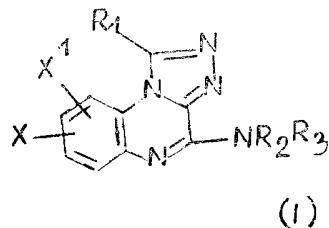
Vynález popisuje skupinu nových derivátů [1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4-aminu a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, kteréžto látky jsou užitečné jako antidepresiva a jako prostředky proti pocitům únavy.

Bylo věnováno intenzivní úsilí k hledání činidel, která by byla účinná k potlačování symptomů deprese a únavy u savců.

V americkém patentovém spisu č. 3 839 569 a v západoněmeckém patentovém spisu č. 2 249 350 je popisováno použití s-triazolo[4,3-a]chinoxalinů a 1H-imidazo[4,5-b]chinoxalinů jako zemědělských fungicidů. V americkém patentovém spisu č. 4 008 322 je popsáno použití řady triazolo[4,3-a]chinoxalinových derivátů pro potírání houbové choroby rýže způsobené fytopathogenem *Piricularia oryzae*.

Vynález se týká nových derivátů [1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4-aminu, které jsou užitečné jako antidepresiva a jako prostředky proti únavě. Konkrétně vynález popisuje sloučeniny obecného vzorce I

2



ve kterém

X a X¹ jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atomy vodíku, fluoru, chloru a bromu, a methoxyskupinu,

R₁ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, perfluoral-kylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu a

R₂ a R₃ jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylové skupiny obsahující v alkylové části do 3 atomů uhlíku a alkanoylové skupiny

se 2 až 5 atomy uhlíku s tím, že znamená-li X a X¹ atomy vodíku a R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, pak alespoň jeden ze symbolů R₂ a R₃ neznámá atom vodíku, nebo

R₂ a R₃ společně tvoří piperazinový kruh, a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

V následujícím textu se nižšími alkylovými skupinami míní alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku s nižšími perfluoralkylovými skupinami se míní perfluoralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, jako skupina trifluormethylová, pentafluorethylová apod.

Jednu skupinu zajímavých sloučenin podle vynálezu tvoří ty látky shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém X a X¹ znamenají atomy vodíku, R₁ představuje atom vodíku a R₂ a R₃ znamenají vždy nižší alkylovou skupinu. Mezi výhodné sloučeniny patří ty látky, v nichž oba symboly R₂ a R₃ představují ethylovou skupinu.

Další skupinu zajímavých sloučenin podle vynálezu tvoří ty látky, v nichž X a X¹ znamenají atomy vodíku, R₁ představuje ethylovou skupinu a R₃ znamená nižší alkylovou skupinu. Výhodnými látkami z této skupiny jsou ty sloučeniny, v nichž R₂ znamená atom vodíku a R₃ představuje ethylovou skupinu.

Další skupinu zajímavých sloučenin podle vynálezu tvoří ty látky, v nichž X a X¹ znamenají atomy vodíku, R₁ představuje nižší alkylovou skupinu a R₃ znamená acetylovou skupinu. Mezi výhodné sloučeniny z této skupiny náleží ty látky, v nichž R₁ znamená ethylovou skupinu a R₂ představuje atom vodíku, ethylovou nebo acetylovou skupinu.

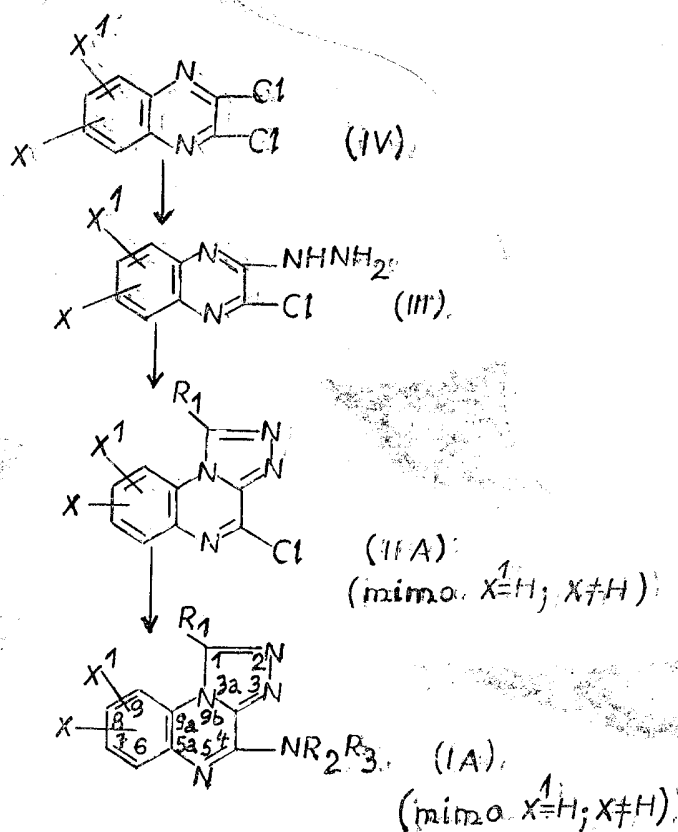
Ještě další zajímavou skupinu sloučenin podle vynálezu pak tvoří ty látky, v nichž alespoň jeden ze symbolů X a X¹ znamená atom fluoru, R₁ představuje atom vodíku nebo trifluormethylovou skupinu, R₂ znamená atom vodíku a R₃ představuje atom vodíku, nižší alkylovou nebo alkanoylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, nebo alternativně, kde alespoň jeden ze symbolů X a X¹ znamená atom chloru, R₁ představuje nižší alkylovou skupinu nebo trifluormethylovou skupinu, R₂ znamená atom vodíku a R₃ představuje atom vodíku, nižší alkylovou nebo alkanoylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku.

Vynález rovněž popisuje farmaceutické prostředky obsahující účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinou, spolu s farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem. Výhodné jsou ty farmaceutické prostředky, které obsahují shora popsané výhodné sloučeniny obecného vzorce I.

Vynález rovněž popisuje způsob léčení deprese a pocitů únavy u savců potřebujících toto ošetření, který se vyznačuje tím, že se takovému savci podá antidepresivně účinné, resp. proti únavě účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinou. Výhodnými látkami pro tento způsob léčení jsou shora popsané výhodné sloučeniny obecného vzorce I.

Většinu nových sloučenin obecného vzorce I je možno připravit sledem reakcí uvedeným v následujícím schématu I. Číslování fenylového kruhu a dvou heterocyklických kruhů, uvedené ve schématu I, se používá v celém tomto textu.

Schéma I.



Podle reakčního schématu I se na sloučeninu obecného vzorce IV, již je chinoxalinový derivát, v němž symboly X a X¹ nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu či methoxyskupinu s tím, že je-li tento chinoxalinový derivát monosubstituovaný na benzenovém kruhu, znamená X vždy pouze atom vodíku, působí nadbytkem oproti molárnímu množství hydrazin-hydrátu v polárním inertním rozpouštědle organického charakteru, jímž je například alkanol s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou ethanol, při teplotě místnosti po dobu zhruba 18 až 24 hodiny, za vzniku meziproductu obecného vzorce III.

Tuto intermediární sloučeninu obecného vzorce III je možno převést na příslušný meziproduct obecného vzorce IIA, v němž R₁ neznámá nižší perfluoralkylovou skupinu, působením odpovídajícího alkyl-orthoalkanoátu nebo alkyl-orthobenzoátu při teplotě zhruba mezi 80 a 120 °C po dobu cca 1 až 24 hodiny. Ve výsledné sloučenině obecného vzorce IIA je charakter symbolu R₁ (atom vodíku nebo alkylová skupina) dán charakterem příslušného orthoalkanoátu použitého při syntéze. Tak například použije-li se triethyl-orthoformiát, znamená R₁ atom vodíku, použije-li se triethyl-orthopropionát, znamená R₁ ethylovou skupinu a použije-li se triethyl-orthoisobutyrtát, představuje R₁ skupinu isopropylvou.

Meziproduct obecného vzorce III lze rovněž převést na odpovídající meziproduct obecného vzorce IIA, ve kterém R₁ znamená nižší perfluoralkylovou skupinu, a to reakcí s nadbytkem oproti molárnímu množství odpovídající perfluoralkanové kyseliny, jako trifluoroctové kyseliny nebo pentafluoropropionové kyseliny apod. Tato reakce se provádí běžným způsobem a získá se při ní odpovídající 4-hydroxy-1-perfluoralkyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin, který následujícím působením oxychloridu fosforečného v přítomnosti terciárního aminu, jako triethylaminu, při zvýšené teplotě poskytne odpovídající 4-chlorderivát.

Meziproduct obecného vzorce IIA (v němž R₁ znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší perfluoralkylovou skupinu nebo fenylovou skupinu) se pak převede na [1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4-amino-derivát obecného vzorce IA, ve kterém R₂ a R₃ mají shora uvedený význam s výjimkou alkanoylové skupiny, reakcí s nadbytkem oproti molárnímu množství aminu obecného vzorce HNR₂R₃ v inertním organickém rozpouštědle, s výhodou v N,N-dimethylformamidu, při teplotě zhruba mezi 0 a 60 °C, přičemž reakce trvá cca 2 až 24 hodiny. Tak například výhodné sloučeniny obecného vzorce IA, v němž oba symboly R₂ a R₃ znamenají ethylové skupiny, se při-

praví reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IIA s diethylaminem v N,N-dimethylformamidu, přičemž reakce se provádí při teplotě místnosti a trvá 2 až 3 hodiny. Obdobně se výhodně sloučeniny obecného vzorce IA, ve kterém R₂ znamená atom vodíku a R₃ představuje ethylovou skupinu, připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce IIA s monoethylaminem v N,N-dimethylformamidu, prováděnou při teplotě místnosti a trávající 4 až 5 hodin.

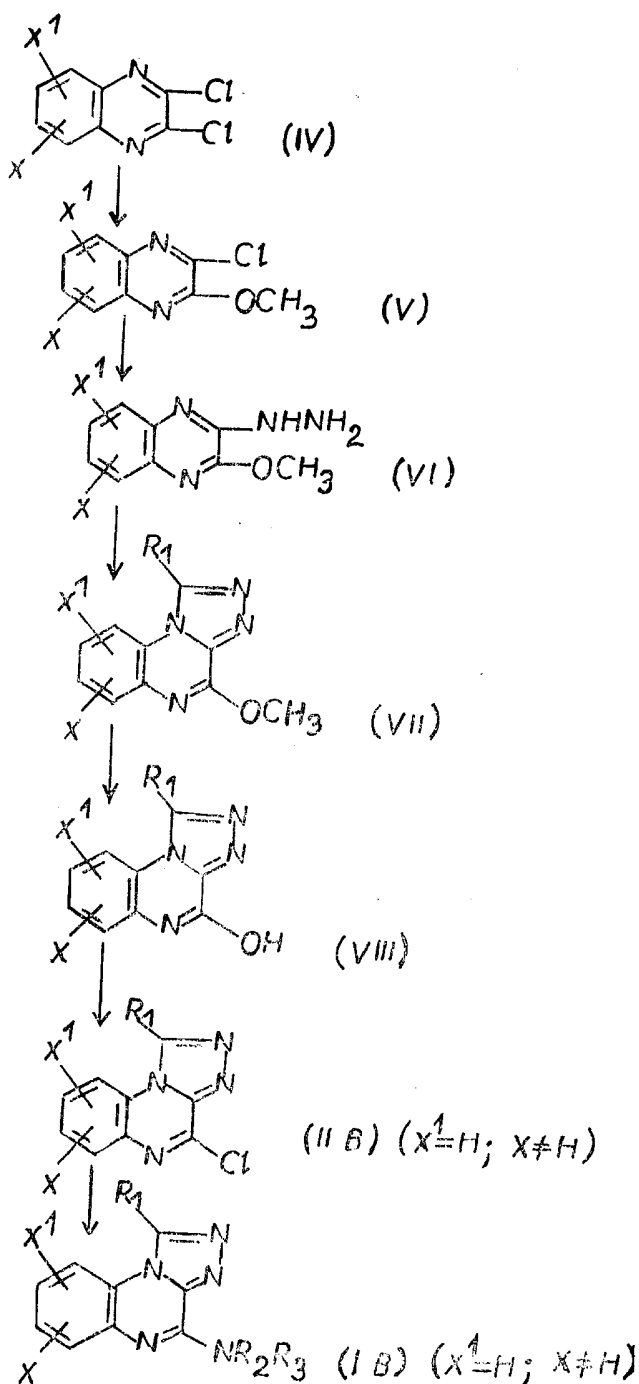
[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4-aminoderiváty obecného vzorce IA, ve kterém alespoň jeden ze symbolů R₂ a R₃ znamená alkanoylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, se připravují z odpovídajících sloučenin obecného vzorce IA, v němž alespoň jeden ze symbolů R₂ a R₃ představuje atom vodíku, reakcí této sloučeniny s anhydridem příslušné alkanové kyseliny za prakticky bezvodých podmínek. Tuto reakci je možno provádět v přítomnosti organické báze, jako terciárního aminu, jako katalyzátoru (i když přítomnost této báze není nezbytně nutná) při teplotě pohybující se zhruba od 20 °C do 140 °C. Reakční doba se pohybuje zhruba od 0,5 do 24 hodin. Molární poměr anhydridu kyseliny k výchozímu 4-aminoderivátu má být nejméně 1:1, s výhodou však zhruba od 4:1 do 25:1, přičemž terciární amin se normálně používá v množství zhruba od 25 do 150 % hmotnostních, vztaheno na hmotnost shora uvedeného acylačního činidla. Při použití nadbytku tohoto terciárního aminu může toto činidlo sloužit současně i jako reakční rozpouštědlo. I když je docela dobře možné a v některých případech dokonce velice žádoucí provádět reakci v nepřítomnosti rozpouštědla, mohou se vyskytnout případy, kdy je žádoucí použití vhodného inertního organického rozpouštědla. Mezi vhodná organická rozpouštědla použitelná v tomto smyslu náleží neutrální inertní bezvodá organická rozpouštědla, jako aceton, methylethylketon, benzen, toluen, xylen, dioxan, tetrahydrofuran, methylenchlorid, chloroform, ethylendichlorid, tetrachlorethan, methylacetát, ethylacetát, isopropylacetát, methylpropionát, ethylpropionát, diethylether, diisopropylether, di-n-propylether apod. Jak však již bylo uvedeno výše, provádí se reakce nicméně obvykle v nepřítomnosti takového rozpouštědla, pouze za použití nadbytku anhydridu kyseliny. Obdobně může jako rozpouštědlo sloužit i nadbytek shora zmíněného terciárního aminu. Výhodnými terciárními aminy, které mohou sloužit jako rozpouštědla nebo/a jako katalyzátory při shora popsané reakci, jsou triethylamin, dimethylanilin, pyridin, pikolin, lutidin, kolidin a chinolin.

Výchozí látky obecného vzorce IV, ve kterém X a X¹ znamenají atomy vodíku, jsou v daném oboru dobře známé. Sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém X¹ znamená methoxyskupinu, je možno připravit postu-

pem, který popsal G. W. H. Cheeseman [J. Chem. Soc., str. 1170 (1962)] a při němž se na 4-methoxy-o-fenylendiamin-hydrochlorid působí alespoň ekvimolárním množstvím diethyloxalátu a diethylaminu v atmosféře inertního plynu, s výhodou dusíku, za varu pod zpětným chladičem po dobu zhruba 2 až 3 hodin, s následující reakcí s oxychloridem fosforečným v terciárním aminu, s výhodou v diethylanilinu, přičemž tato reakce se provádí za varu pod zpětným chladičem a trvá 1 až 2 hodiny.

Jiné zpracování výchozí látky obecného vzorce IV popisuje následující reakční schéma II.

Schéma II



Podle reakčního schématu II se na chinoxalinový derivát obecného vzorce IV, v němž X znamená atom fluoru, chloru či bromu nebo methoxyskupinu a X^1 představuje atom vodíku, působí methoxidem sodným v prostředí alkoholického rozpouštědla při mírně zvýšené teplotě (například 40 až 60 °C) po dobu zhruba 6 až 18 hodin, za vzniku odpovídajícího 2-chlor-3-methoxychinoxalinového derivátu obecného vzorce V, který pak reakcí s hydrazin-hydrátem analogickým postupem jako výše poskytne odpovídající 2-hydrazino-3-methoxychinoxalinový derivát obecného vzorce VI. Posledně zmíněný meziproduct obecného vzorce VI se pak za použití odpovídajícího orthoesteru nebo perfluoralkanové kyseliny, stejným způsobem jako je popsáno výše, převede na žádaný 7-substituovaný 4-methoxy[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalinový derivát obecného vzorce VII, který se pak běžným způsobem postupně přemění na odpovídající 4-hydroxysloučeninu obecného vzorce VIII a pak na příslušný 4-chlorderivát. Tímto způsobem se získá sloučenina obecného vzorce IIB, ve kterém X má shora uvedený význam (tzn. má jiný význam než vodík) a X^1 představuje atom vodíku. Z tohoto meziproductu obecného vzorce IIB se pak pouhou aplikací reakčních postupů popsaných výše v souvislosti s diskusí posledních reakčních stupňů ve schématu I připraví odpovídající nové finální produkty obecného vzorce IB, v němž R^1 , R^2 a R^3 mají všechny významy uvedené výše a X a X^1 mají shora uvedený význam.

Vynález rovněž popisuje farmaceuticky upotřebitelné adiční soli nových sloučenin obecného vzorce I. Tyto soli je možno snadno připravit tak, že se příslušná volná báze uvede do styku s odpovídající minerální nebo organickou kyselinou buď ve vodném roztoku, nebo ve vhodném organickém rozpouštědle. Tuto pevnou sůl lze pak izolovat vysrážením nebo odpařením rozpouštědla. Farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami podle vynálezu zahrnují (bez jakéhokoli omezení) hydrochloridy, sulfáty, hydrogensulfáty, mesyláty, tosyláty, nitráty, fosfáty, acetáty, laktáty, maleáty, fumaráty, citráty, tartráty, sukcináty, glukonáty apod. Výhodnými solemi jsou mesyláty. Je-li to žádoucí, je možno z adičních solí s kyselinami působením vhodné báze získat sloučeniny obecného vzorce I ve formě volné báze, kterou je možno izolovat extrakcí vhodným organickým rozpouštědlem.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami vykazují účinnost jako antidepresiva a jako činidla proti pocitu únavy a v souladu s tím je lze používat k léčbě symptomů spojených s depresí a únavou.

Tuto účinnost dokládá následující test na krysách, který je modifikací metody, již popsal R. D. Porsolt a spol. v *European Journal of Pharmacology*, **47**, str. 379 (1978)

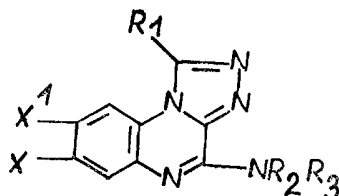
a využívá subjektivní pozorovací metody, kterou pro myši vyvinuli Wallach a Hedley [Comm. Psychopharm., **3**, str. 35 (1979)]. V souladu s původní Porsoltovou metodou se samci krys (Charles River) o hmotnosti 280 až 325 g umísťují do individuálních válců z plastické hmoty (výška 45 cm, průměr 22 cm) naplněných do výše 25 cm vodou o teplotě 25 °C. Ve dnu 1 se krysy do této nádoby vloží na 15 minut. Během prvních 10 minut je pro krysy typické, že plavou okolo stěn nádoby a hledají možnost úniku. Ke konci výše zmíněného patnáctiminutového intervalu krysy, které poznaly, že útek je beznadějný, znehybní a bez pohybu v nádobě plavou až do doby, kdy jsou z nádoby vyjmuty. Za 24 hodiny po tomto počátečním pokusu se krysám orálně podá buď nosné prostředí, nebo testovaná sloučenina a po 1 hodině se pak krysy znovu vloží do individuálních válců s vodou. Jako nosné prostředí se pro tyto účely používá směs 90 % objemových fyziologického solného roztoku (0,9% vodný roztok chloridu sodného), 5 % objemových ethanolu a 5 % objemových emulgátoru Emulphor. Testovaná sloučenina se na vhodnou aplikační formu upravuje tak, že se rozpustí nebo suspenduje v ethanolu a emulgátoru a výsledný roztok nebo suspenze se pak zředí fyziologickým solným roztokem. Za dvě minuty po vložení do válce se ve třicetisekundových intervalech sleduje, zda krysy jeví snahu o útek. Těchto pozorování se provede celkem 10. Pokud krysa zůstává bez pohybu a pouze se pasivně vznáší ve vodě, označuje se takovýto stav hodnotou „1“. Pokud se krysa snaží z válce uniknout (intenzivní plavání a výskoky), označí se takovýto stav hodnotou „0“. Chování všech krys se vyhodnocuje vždy po 30 sekundách. Vzhledem k tomu, že těchto vyhodnocení se provádí celkem 10, je výsledná hodnota pro krysu, která zůstává bez pohybu po celou dobu testu, „10“, zatímco krysa, která po určitou dobu jevila snahu o útek, má výslednou hodnotu nižší.

Obecně bylo zjištěno, že krysy ošetřené pouze nosným prostředím mají výslednou hodnotu 8 až 9, zatímco ošetření antidepresivně účinnou látkou má za následek snížení této immobility (tj. působí proti pocitům „zoufalství“ nebo „bezmocnosti“). Tato účinnost závisí na aplikované dávce a na tom, zda ošetření bylo provedeno jednorázově nebo opakovaně. Za těchto okolností se testovaná sloučenina považuje za aktivní v případě, že rozdíl odpovědi zvířat ošetřených účinnou látkou a zvířat ošetřených pouze nosným prostředím (kontrolní skupina) se pokládá za statisticky významný v pozorování s výsledky dosaženými při známých standardních testech antidepresivní účinnosti, jako jsou deprivace spánku (REM) a elektrokonvulsivní šok (ECS). Jinými slovy se testovaná sloučenina pokládá

za účinnou v případě, že je při její aplikaci zaznamenáno statisticky významné snížení mobility.

Níže uvedené 4-amino-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]chinoxalinové deriváty byly shora popsaným testem zkoumány co do rychle nastupující antidepresivní účinnosti u krys. Bylo zjištěno, že tyto sloučeniny jsou účinné při orálním podání v dávkách uvedených

v následujícím přehledu. Sloučeninu uvedenou v tomto přehledu jako první (sloučenina odpovídající obecnému vzorci 1, ve kterém X, X¹, R₁, R₂ a R₃ znamenají atomy vodíku) popsali B. A. Dreikorn a spol. v americkém patentovém spisu č. 4 008 322 jako fungicidní prostředek pro potírání houbových chorob rýže.



X	X ¹	R ₁	R ₂	R ₃	Dávka (mg/kg)
H	H	H	H	H	32
Cl	H	H	H	H	32*)
H	Cl	H	H	H	10
F	H	H	H	H	32*)
H	F	H	H	H	32*)
OCH ₃	H	H	H	H	32*)
H	H	H	H	COCH ₃	32
F	H	H	H	COCH ₃	32
H	F	H	H	COCH ₃	32
OCH ₃	H	H	H	COCH ₃	32
H	H	H	H	CH ₃	32
H	H	H	H	C ₂ H ₅	3,2
F	H	H	H	C ₂ H ₅	32*)
H	F	H	H	C ₂ H ₅	3,2
F	F	H	H	C ₂ H ₅	32
H	H	H	H	iso-C ₃ H ₇	10
H	Cl	H	H	iso-C ₃ H ₇	10
Cl	Cl	H	H	iso-C ₃ H ₇	10
H	F	H	H	iso-C ₃ H ₇	3,2
F	F	H	H	iso-C ₃ H ₇	3,2
OCH ₃	H	H	H	iso-C ₃ H ₇	32
H	H	H	COCH ₃	COCH ₃	32
H	Cl	H	COCH ₃	COCH ₃	32
H	H	H	CH ₃	CH ₃	32
H	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10
Cl	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	32*)
H	F	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10
F	F	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	32*)
H	Cl	H	iso-C ₃ H ₇	COCH ₃	32
H	Cl	CH ₃	H	H	32*)
H	Cl	CH ₃	H	COCH ₃	32
H	H	CH ₃	H	iso-C ₃ H ₇	32
H	Cl	CH ₃	H	iso-C ₃ H ₇	3,2*)
H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10
H	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	32*)
H	H	C ₂ H ₅	H	H	10
Cl	H	C ₂ H ₅	H	H	3,2*)
H	Cl	C ₂ H ₅	H	H	3,2
Cl	Cl	C ₂ H ₅	H	H	10
F	H	C ₂ H ₅	H	H	32
H	H	C ₂ H ₅	H	COCH ₃	1,0
Cl	H	C ₂ H ₅	H	COCH ₃	32
H	Cl	C ₂ H ₅	H	COCH ₃	3,2
Cl	Cl	C ₂ H ₅	H	COCH ₃	3,2

13		14			
X	X ¹	R ₁	R ₂	R ₃	Dávka (mg/kg)
F	H	C ₂ H ₅	H	COCH ₃	3,2
H	F	C ₂ H ₅	H	COCH ₃	3,2
H	Cl	C ₂ H ₅	H	COC ₂ H ₅	3,2
H	Cl	C ₂ H ₅	H	COC ₃ H ₇ (n)	32
H	Cl	C ₂ H ₅	H	COC(CH ₃) ₃	32
H	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	10
H	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	3,2
Cl	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	32*)
H	Cl	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	32*)
F	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	32*)
H	F	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	32
H	H	C ₂ H ₅	H	iso-C ₃ H ₇	32
H	Cl	C ₂ H ₅	H	iso-C ₃ H ₇	3,2
Cl	Cl	C ₂ H ₅	H	iso-C ₃ H ₇	32
H	F	C ₂ H ₅	H	iso-C ₃ H ₇	10
F	F	C ₂ H ₅	H	iso-C ₃ H ₇	32*)
H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	COCH ₃	10
H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	COCH ₃	32
H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	3,2
Cl	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	32*)
H	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	32
Cl	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10
H	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	32
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	32
H	OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	32
Cl	Cl	C ₂ H ₅	—CH ₂ CH ₂ NCH ₂ CH ₂ —		32*)
H	H	iso-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	32
H	H	iso-C ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	32
H	Cl	C ₂ H ₅	iso-C ₃ H ₇	COCH ₃	10
H	Cl	CF ₃	H	H	3,2*)
H	F	CF ₃	H	H	3,2
H	Cl	CF ₃	H	COCH ₃	3,2
H	F	CF ₃	H	COCH ₃	3,2
H	H	CF ₃	H	C ₂ H ₅	32
H	Cl	CF ₃	H	C ₂ H ₅	32
H	F	CF ₃	H	C ₂ H ₅	32*)
H	H	CF ₃	H	iso-C ₃ H ₇	10
H	Cl	CF ₃	H	iso-C ₃ H ₇	3,2*)
H	F	CF ₃	H	iso-C ₃ H ₇	3,2*)
H	H	CF ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	32
H	Cl	CF ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	32
H	Cl	C ₂ F ₅	H	iso-C ₃ H ₇	32
H	Cl	C ₆ H ₅	H	iso-C ₃ H ₇	32
H	H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	32
Cl	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	32*)
H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10
Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	32*)

Legenda: *) Sloučenina byla testována ve formě methansulfonátu (mesylátu)

Popisované sloučeniny je možno pacientům vyžadujícím ošetření podávat řadou běžných aplikačních cest včetně podání orálního a parenterálního. S výhodou se zmíněné sloučeniny podávají orálně. Obecně se látky podle vynálezu aplikují orálně v jedné nebo několika dávkách pohybujících se zhruba mezi 0,1 a 100 mg/kg tělesné hmotnosti ošetřovaného pacienta denně, s výhodou zhruba od 0,5 do 10 mg/kg denně. Je-li žádoucí parenterální nebo intravenózní aplikace, lze popisované sloučeniny podávat v denních dávkách pohybujících se zhruba od 0,1 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta. V závislosti na stavu pa-

cienta a na konkrétní použité sloučenině se pochopitelně vyskytnou odchylky od těchto dávek.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno aplikovat samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči nebo ředidly, a to buď v jednorázové, nebo vícenásobné dávce. Mezi vhodné farmaceutické nosiče náležejí inertní ředidla nebo plnidla, sterilní vodné roztoky a různá organická rozpouštědla. Farmaceutické prostředky vyráběné kombinováním nových sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí s farmaceuticky upotřebitelnými

nosiči se pohodlně aplikují ve formě nej-různějších dávkovacích forem, jako jsou tablety, prášky, kapsle, kosočtverečné pastilky, sirupy a podobně. Tyto farmaceutické prostředky popřípadě mohou obsahovat další přísady, jako aromatické látky, pojidla, excipientia apod. Tak například tablety k orální aplikaci mohou obsahovat různé pomocné látky, jako citronan sodný, spolu s různými desintegračními činidly, jako škrob, alginová kyselina a určité složitější silikáty a pojidla, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a arabská guma.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příprava A

4-chlor-7-fluor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-chinoxalin

a) Příprava 2-chlor-6-fluor-3-methoxychinoxalinu

Do reakční baňky vysušené nad plamenem, obsahující suspenzi 52 g (0,24 mol) 2,3-dichlor-6-fluorchinoxalinu v 500 ml methanolu se v atmosféře suchého dusíku při teplotě 50 °C pomalu přikape roztok 6,6 g (0,29 molu) sodíku v 650 ml methanolu. Reakční směs se přes noc (tj. zhruba 16 hodin) zahřívá na 50 °C a výsledný čirý roztok se nechá zchladnout na teplotu místnosti (cca 20 °C). Reakční směs se pak zahustí ve vakuu, zbytek se rozpustí v chloroformu, roztok se promyje vodou a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odfiltrování sušícího činidla se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a kapalný zbytek se chromatografuje na sloupci 1 000 ml silikagelu za pužití toluenu jako elučního činidla. Frakce obsahující pouze žádaný produkt se spojí a získá se z nich 48,3 g (95 procent) čistého 2-chlor-6-fluor-3-methoxychinoxalinu o teplotě tání 93 až 95 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 212 (P), 214 (P + 2).

b) Příprava 6-fluor-2-hydrazino-3-methoxychinoxalinu

K roztoku 47 g (0,22 molu) 2-chlor-6-fluor-3-methoxychinoxalinu v 1 000 ml ethanolu se přidá 27,6 g (0,55 molu) hydrazin-hydrátu (26,8 ml). Výsledná směs se přes noc míchá při teplotě místnosti (tj. zhruba 16 hodin při teplotě cca 20 °C), pak se k ní přidá dalších 9,0 ml hydrazin-hydrátu a směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje se ethanolem, čímž se získá 43,3 g (94 %) čistého 6-fluor-2-hydrazino-3-methoxychinoxalinu tajícího za rozkladu při 170 až 174 °C.

c) Příprava 7-fluor-4-methoxy-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs 15 g (0,072 molu) 6-fluor-2-hydrazino-3-methoxychinoxalinu a 250 ml triethyl-orthoformiátu se za míchání mechanickým míchadlem přes noc (cca 16 hodin) zahřívá na předeřáté olejové lázni na teplotu 100 °Celsia. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, vyloučená sraženina se odsaje a promyje se ethanolem. Získá se 11,3 g (72 procent) čistého 7-fluor-4-methoxy-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího za rozkladu při 245 až 246 °C.

d) Příprava 7-fluor-4-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs 11,3 g (0,52 molu) 7-fluor-4-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu, 115 mililitrů 1 N kyseliny chlorovodíkové a 345 mililitrů ledové kyseliny octové se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ukončení tohoto záhřevu se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a vylije se do směsi vody a ledu. Výsledná směs se 30 minut míchá, pak se vyloučená sraženina odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se na vzduchu. Získá se 8,9 g (84 %) čistého 7-fluor-4-hydroxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího nad 300 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 204 (P).

e) Příprava 4-chlor-7-fluor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Do baňky vysušené nad plamenem se v atmosféře suchého dusíku předloží 8,9 g (0,044 molu) 7-fluor-4-hydroxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu a 160 ml oxychloridu fosforečného spolu s 8,9 ml tri-n-propylaminu. Reakční směs se zhruba 16 hodin (přes noc) zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti a za míchání mechanickým míchadlem se vylije do vody s ledem. Výsledná vodná směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, zfiltruje se, pevný produkt se promyje studenou vodou a trituruje se s ethylacetátem. Získá se 7,0 g (71 %) čistého 4-chlor-7-fluor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 305 až 308 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 222 (P), 224 (P + 2).

Příprava B

4-chlor-1-ethyl-7-fluor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

a) Příprava 1-ethyl-7-fluor-4-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs 15 g (0,07 molu) 6-fluor-2-hydrazino-3-methoxychinoxalinu [produkt z přípravy Ab]) a 250 ml triethyl-orthopropionátu se za míchání mechanickým míchadlem přes noc (cca 16 hodin) zahřívá v předehřáté olejové lázni na teplotu 100 °C. Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti (20 °C), vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje se ethanolem. Získá se 11,3 g (64 %) čistého 1-ethyl-7-fluor-4-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího za rozkladu při 200 až 202 °C.

b) Příprava 1-ethyl-7-fluor-4-hydroxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs 11,3 g (0,046 molu) 1-ethyl-7-fluor-4-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu, 115 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a 345 ml ledové kyseliny octové se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ukončení zahřívání se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a vylije se do vody s ledem. Výsledná směs se 30 minut míchá, pak se zfiltruje a pevný produkt se po promytí vodou vysuší na vzduchu. Získá se 6,6 gramu (62 %) čistého 1-ethyl-7-fluor-4-hydroxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího nad 300 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 232 (P), 231 (P - 1).

c) Příprava 4-chlor-1-ethyl-7-fluor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Do reakční baňky vysušené nad plamenem se v atmosféře suchého dusíku předloží 6,6 g (0,028 molu) 1-ethyl-7-fluor-4-hydroxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu a 120 mililitrů oxychloridu fosforečného spolu s 6,6 ml tri-n-propylaminu. Reakční směs se přes noc (cca 16 hodin) zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti a za míchání mechanickým míchadlem se vylije do vody s ledem. Výsledná vodná směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, zfiltruje se a pevný produkt se po promytí studenou vodou rozpustí v ethylacetátu. Tento organický roztok se postupně promyje vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, sušící činidlo se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se červenohnědý zbarvený pevný produkt, který tritrací s diethyletherem poskytne 4 g (57 procent) čistého 4-chlor-1-ethyl-7-fluor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 203 až 205 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e 250 (P), 252 (P + 2), 249 (P - 1).

Příprava C

4,7-dichlor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

a) Příprava 2,3-dihydroxy-6-chlorchinoxalinu

Směs 100 g (0,07 molu) 4-chlor-1,2-fenylendiaminu a 750 ml diethyloxalátu se přes noc a po dobu zhruba 16 hodin vaří pod zpětným chladičem. Po ukončení tohoto zahřívání se reakční směs ochladí na teplotu místnosti (cca 20 °C), zfiltruje se a produkt na filtru se promyje ethanolem a vysuší na vzduchu. Po vysušení do konstantní hmotnosti se získá 140 g čistého 2,3-dihydroxy-6-chlorchinoxalinu tajícího nad 260 °C.

b) Příprava 2,3,6-trichlorchinoxalinu

Směs 140 g (0,70 molu) 2,3-dihydro-6-chlorchinoxalinu a 326 ml (3,50 molu) oxychloridu fosforečného se přes noc (cca 16 hodin) zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se vylije na led. Vodná směs se zfiltruje a zbytek na filtru se po promytí vodou vysuší na vzduchu. Vysušený materiál se rozpustí v chloroformu, organický roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odfiltrování sušícího činidla a odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se získá hustá suspenze, která po překrystalování ze směsi chloroformu a ethanolu poskytne 120 g (74 %) čistého 2,3,6-trichlorchinoxalinu o teplotě tání 139 až 142 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 232 (P), 234 (P + 2), 236 (P + 4).

c) Příprava 2,6-dichlor-3-methoxychinoxalinu

Suspenze 11,7 g (0,05 molu) 2,3,6-trichlorchinoxalinu ve 140 ml methanolu se zahřeje na 50 °C a během 6 hodin se k ní přikape roztok 1,4 g (0,06 molu) sodíku rozpouštěného ve 140 ml methanolu. Výsledná směs se přes noc (cca 16 hodin) zahřívá na 50 °C, načež se k ní během 1 hodiny přidá dalších 140 mg sodíku ve 20 ml methanolu. Reakční směs se 2 hodiny zahřívá na 50 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti, zahustí se ve vakuu a odparek se rozpustí ve směsi chloroformu a vody. Organická fáze se oddělí a uschová, a vodná fáze se dále extrahuje chloroformem. Chloroformové extrakty se spojí a postupně se promyjí čerstvou vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, sušící činidlo se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zby-

tek se chromatografuje na sloupci 250 ml silikagelu za použití toluenu jako elučního činidla. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí a získá se z nich 9,8 g (86 %) bílého pevného produktu tvořeného čistým 2,6-dichlor-3-methoxychinoxalinem o teplotě tání 92 až 95 °C.

d) Příprava 6-chlor-2-hydrazino-3-methoxychinoxalinu

Směs 4,9 (0,02 mol) 2,6-dichlor-3-methoxychinoxalinu a 2,7 g (0,053 mol) hydrazin-hydrátu (2,6 ml) v 75 ml ethanolu se míchá přes noc při teplotě místnosti (tj. cca 16 hodin při teplotě cca 20 °C), výsledná směs se zfiltruje a sraženina se promyje ethanolem. Získá se 4,4 g (98 %) čistého 6-chlor-2-hydrazino-3-methoxychinoxalinu tajícího za rozkladu při 175 až 179 °C.

Hmotnostní spektrum:

$$m/e = 224 (P), 226 (P + 2).$$

e) Příprava 7-chlor-4-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs 1,4 g (0,0062 mol) 6-chlor-2-hydrazino-3-methoxychinoxalinu a 20 ml triethyl-orthoformiátu se za míchání mechanickým míchadlem přes noc (cca 16 hodin) zahřívá na přehřáté olejové lázni na teplotu 100 stupňů C. Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti, vyloučená sraženina se odsaje a promyje se ethanolem. Získá se 1,0 g (69 %) čistého 7-chlor-4-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 250 až 252 °C.

f) Příprava 7-chlor-4-hydroxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs 3,4 g (0,014 mol) 7-chlor-4-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu, 35 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a 105 ml ledové kyseliny octové se 2,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ukončení této reakce se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a vylije se do směsi vody s ledem. Výsledná směs se 20 minut míchá, pak se zfiltruje, izolovaný pevný produkt se promyje vodou a vysuší se na vzduchu do konstantní hmotnosti. Získá se 2,6 g (87 %) čistého 7-chlor-4-hydroxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího nad 300 °C.

g) Příprava 4,7-dichlor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Do reakční baňky vysušené nad plamenem se v atmosféře suchého dusíku předloží 2,6 g (0,012 mol) 7-chlor-4-hydroxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu a 40 ml oxychloridu fosforečného spolu s 2,6 ml tri-n-propylaminu. Reakční směs se přes noc (zhruba 16 hodin) zahřívá k bodu varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na tep-

lotu místnosti a pomalu se vylije do vody s ledem. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem, extrakt se postupně promyje vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, sušící činidlo se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se nažloutlý pevný zbytek, který se podrobí chromatografii na sloupci 200 ml silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu (9 : 1) objemově jako elučního činidla. Frakce obsahující stejný produkt se spojí a zahustí se ve vakuu, čímž se získá oranžově zbarvený pevný zbytek tvořený 1,89 g (66 %) čistého 4,7-dichlor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího za rozkladu při 253 až 256 °C.

Hmotnostní spektrum:

$$m/e = 238 (P), 240 (P + 2), \\ 242 (P + 4).$$

Příprava D

4,7-dichlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

a) Příprava 7-chlor-1-ethyl-4-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs sestávající z 5,1 g (0,022 mol) 6-chlor-2-hydrazino-3-methoxychinoxalinu [produkt z přípravy C(d)] a 60 ml triethyl-orthopropionátu se přes noc (cca 16 hodin) zahřívá za míchání mechanickým míchadlem na přehřáté olejové lázni na 100 °C. Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti (cca 20 °C), vyloučená sraženina se odsaje a promyje se diethyletherem. Získá se 4,3 g (75 %) čistého 7-chlor-1-ethyl-4-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 221 až 223 °C.

b) Příprava 7-chlor-1-ethyl-4-hydroxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs sestávající z 4,3 g (0,0072 mol) 7-chlor-1-ethyl-4-hydroxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu, 40 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a 60 ml methanolu se přes noc zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se ochladí na teplotu místnosti. Vyloučená sraženina se odsaje a promyje se methanolem. Tímto způsobem se získá 3,7 g (94 %) čistého 7-chlor-1-ethyl-4-hydroxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího nad 300 °C.

c) Příprava 4,7-dichlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Do baňky vysušené nad plamenem se v atmosféře suchého dusíku předloží 5,1 g (0,02 mol) 7-chlor-1-ethyl-4-hydroxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu a 75 ml

oxychloridu fosforečného spolu s 5 ml tri-n-propylaminu. Reakční směs se přes noc (zhruba 16 hodin) zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti a pomalu se vylíje do vody s ledem. Výsledná vodná směs se 15 minut míchá při teplotě místnosti, zfiltruje se, pevný produkt se promyje studenou vodou a vysuší se na vzduchu do konstantní hmotnosti. Získá se 4,2 g (79 %) čistého 4,7-dichlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího za rozkladu při 217 až 220 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 266$ (P), 268 (P + 2)
265 (P - 1).

Příprava E

4-chlor-7-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-chinoxalin

a) Příprava 2,3-dihydroxy-6-methoxychinoxalinu

Směs 20 g (0,114 mol) 4-methoxy-o-fenylendiaminu a 11 g (0,114 mol) triethylaminu, rozpuštěná ve 20 ml diethyl-oxalátu se přes noc (zhruba 16 hodin) zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ukončení tohoto zahřívání se reakční směs ochladí na teplotu místnosti (20 °C) a žádaný produkt se odfiltruje. Pro promytí ethanolem se získá 14,8 g (68 %) čistého 2,3-dihydroxy-6-methoxychinoxalinu o teplotě tání nad 300 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 192$ (P).

b) Příprava 2,3-dichlor-6-methoxychinoxalinu

Do reakční baňky vysušené nad plamenem se v atmosféře suchého dusíku předloží 14,8 g (0,077 mol) 2,3-dihydroxy-6-methoxychinoxalinu a 75 ml oxychloridu fosforečného spolu s 15 ml tri-n-propylaminu, přičemž dojde k exothermní reakci. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti (20 °C) a pak se přes noc (zhruba 16 hodin) zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ukončení této reakce se reakční směs znovu ochladí na teplotu místnosti a nakonec se pomalu vylíje do vody s ledem. Výsledná vodná směs se 20 minut míchá při teplotě místnosti, zfiltruje se a izolovaná sraženina se promyje vodou. Tato sraženina se rozpustí v chloroformu, roztok se filtrací zbaví nerozpustných podílů a filtrát se postupně promyje vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Promytý roztok se zahustí ve vakuu a zbytek se překrystaluje z ethanolu. Získá se 14,2 g (80 %) čistého 2,3-dichlor-6-methoxychinoxalinu o teplotě tání 156 až 159 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 228$ (P), 230 (P + 2), 232 (P + 4).

c) Příprava 2-chlor-3,6-dimethoxychinoxalinu

K suspenzi 7,1 g 2,3-dichlor-6-methoxychinoxalinu v 60 ml methanolu, předložené v reakční baňce vysušené nad plamenem, se v atmosféře suchého dusíku během 7 hodin při teplotě 50 °C pomalu přidá roztok 850 mg sodíku v 80 ml methanolu. Výsledná směs se přes noc zahřívá na 50 °C a pak se ochladí na teplotu místnosti, načež se zahustí ve vakuu. Odparek se rozpustí v chloroformu, roztok se promyje vodou a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odfiltrování sušícího činidla a odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se odparek chromatografuje na sloupci 400 mililitrů silikagelu za použití toluenu jako elučního činidla. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí a zahustí se ve vakuu, čímž se získá 6,1 g (88 %) čistého 2-chlor-3,6-methoxychinoxalinu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 79 až 81 °C.

Analýza: pro $C_{10}H_9ClN_2O_2$

vypočteno:

53,47 % C, 4,04 % H, 12,47 % N,

nalezeno:

53,29 % C, 4,05 % H, 12,28 % N.

d) Příprava 3,6-dimethoxy-2-hydrazinochinoxalinu

Směs 5 g (0,022 molu) 2-chlor-3,6-dimethoxychinoxalinu a 2,8 g (0,056 molu) hydrazin-hydrátu (2,7 ml) v 75 ml ethanolu se přes noc zahřívá na 50 °C. Po ukončení tohoto zahřívání se přidá dalších 1,0 ml hydrazin-hydrátu, směs se 6 hodin zahřívá na 50 °C, pak se k ní přidá dalších 1,0 ml hydrazin-hydrátu a v zahřívání na 50 °C se pokračuje přes noc. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje se a sraženina na filtru se promyje ethanolem. Získá se 4,1 g (85 %) čistého 3,6-dimethoxy-2-hydrazinochinoxalinu tajícího za rozkladu při 128 až 130 °C.

e) Příprava 4,7-dimethoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs 1,5 g (0,008 molu) 3,6-dimethoxy-2-hydrazinochinoxalinu a 20 ml triethyl-orthoformátu se za míchání mechanickým míchadlem přes noc (16 hodin) zahřívá na předehřáté olejové lázni na 100 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, vyloučená sraženina se odsaje a promyje se ethanolem. Získá se 1,8 g čistého 4,7-dimethoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího za rozkladu při 238 až 240 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 230$ (P), 231 (P + 1), 232 (P + 2).

f) Příprava 4-hydroxy-7-methoxy-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs 1,6 g (0,0069 molu) 4,7-dimethoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu, 16 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a 48 ml ledové kyseliny octové se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ukončení tohoto zahřívání se reakční směs vylije na led a zfiltruje se. Produkt zachycený na filtru se promyje diethyletherem, čímž se získá 1,19 g (80 %) čistého 4-hydroxy-7-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání nad 300 °C.

g) Příprava 4-chlor-7-methoxy-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Do reakční baňky vysušené nad plamenem se v atmosféře suchého dusíku předloží 1,1 g (0,0055 molu) 4-hydroxy-7-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu a 15 ml oxychloridu fosforečného spolu s 1,0 ml tri-n-propylaminu. Reakční směs se přes noc (zhruba 16 hodin) zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti a nakonec se vylije do vody s ledem. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem, extrakt se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, sušící činidlo se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na sloupci 150 ml silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 95 : 5 (objem/objem) jako elučního činidla. Shodné frakce obsahující žádaný produkt se spojí a zahustí se ve vakuu. Zbytek poskytne po překrystalování ze směsi chloroformu a diethyletheru 400 mg (31 %) čistého 4-chlor-7-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího za rozkladu při 266 až 268 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 234$ (P), 236 (P + 2).

Příprava F

4-chlor-1-ethyl-7-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

a) Příprava 1-ethyl-4,7-dimethoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs 4,0 g (0,018 molu) 3,6-dimethoxy-2-hydrazinochinoxalinu [produkt z přípravy E(d)] a 50 ml triethyl-orthopropionátu se za míchání mechanickým míchadlem přes noc (cca 16 hodin) zahřívá na předehřáté olejové lázni na 100 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti (cca 20 °C), vyloučená sraženina se odsaje a promyje se ethanolem. Získá se 3,3 g

(72 procent) čistého 4,7-dimethoxy-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 184 až 188 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 258$ (P), 228 (P — 30).

b) Příprava 1-ethyl-4-hydroxy-7-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs 3,3 g (0,013 molu) 4,7-dimethoxy-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu, 33 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a 99 ml ledové kyseliny octové se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ukončení tohoto zahřívání se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a vylije se do vody s ledem. Vodná směs se 20 minut míchá, načež se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nejprve nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Po odfiltrování sušícího činidla a odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se získá nažloutlý pevný produkt, který po promytí vodou a vysušení na vzduchu do konstantní hmotnosti poskytne 1,87 g (67 %) čistého 1-ethyl-4-hydroxy-7-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího nad 250 °C.

c) Příprava 4-chlor-1-ethyl-7-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Do baňky vysušené nad plamenem se v atmosféře suchého dusíku předloží 1,87 g (0,0076 molu) 1-ethyl-4-hydroxy-7-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu a 25 ml oxychloridu fosforečného spolu s 1,8 ml tri-n-propylaminu. Reakční směs se přes noc (zhruba 16 hodin) zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti a nakonec se pomalu vylije do vody s ledem. Vodná směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, zfiltruje se, pevný produkt se promyje studenou vodou a rozpustí se v chloroformu. Organický roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odfiltrování sušícího činidla se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá žlutý pevný materiál, který po tritraci s diethyletherem a odfiltrování poskytne 1,6 g (80 %) čistého 4-chlor-1-ethyl-7-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 173 až 175 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 262$ (P), 264 (P + 2), 261 (P — 1).

Příprava G

4-chlor-8-fluor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

a) Příprava 2,3-dihydroxy-6-fluorchinoxalinu

Směs 26,3 g (0,19 molu) 4-fluor-1,2-fenylendiaminu [Journal of the American Chemical Society, sv. 75, str. 1294 (1953)] a 150 ml diethyl-oxalátu se v dusíkové atmosféře 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ukončení tohoto zahřívání se reakční směs ochladí na teplotu místnosti (cca 20 °C), zfiltruje se, izolovaný produkt se postupně promyje čtyřikrát vždy 100 ml ethanolu a vysuší se na vzduchu do konstantní hmotnosti. Získá se 19,3 g (80 procent) čistého 2,3-dihydroxy-6-fluorchinoxalinu tajícího nad 300 °C (v literatuře se uvádí teplota tání 387 až 390 °C — viz americký patentní spis č. 3 992 378).

Hmotnostní spektrum:

m/e = 180 (P+).

b) Příprava 2,3-dichlor-6-fluorchinoxalinu

Směs 19 g (0,105 molu) 2,3-dihydroxy-6-fluorchinoxalinu a 50 ml oxychloridu fosforečného se přes noc (cca 16 hodin) zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti a za intenzivního míchání se vylije na 200 g ledu. Výsledná vodná směs se zfiltruje a izolovaný produkt se promyje několikrát vodou. Získá se 28,2 g 2,3-dichlor-6-fluorchinoxalinu o teplotě tání 148 až 152 °C.

c) Příprava 2-chlor-6-fluor-3-hydrazinochinoxalinu

K suspenzi 28,2 g (0,105 molu) 2,3-dichlor-6-fluorchinoxalinu v 500 ml ethanolu se během 2 minut přidá 15 ml (0,31 molu) hydrazin-hydrátu za vzniku tmavě červeně zbarvené suspenze. Výsledná směs se v dusíkové atmosféře 20 hodin míchá při teplotě místnosti, vyloučená sraženina se odfiltruje a několikrát se promyje ethanolom. Po vysušení na vzduchu do konstantní hmotnosti se získá 20,7 g (93 %) čistého 2-chlor-6-fluor-3-hydrazinochinoxalinu tajícího za rozkladu při 190 až 192 °C.

d) Příprava 4-chlor-8-fluor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs 10 g (0,047 molu) 2-chlor-6-fluor-3-hydrazinochinoxalinu a 80 ml (0,47 molu) triethylorthoformiátu se v dusíkové atmosféře po míchání mechanickým míchadlem přes noc (zhruba 16 hodin) zahřívá na předehřáté olejové lázni na 100 °C. Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti, vyloučená sraženina se odsaje a po trojnásobném promytí vždy 50 ml ethanolu se vysuší na vzduchu do konstantní hmotnosti. Získá se 9,42 g (91 %) čistého 4-chlor-8-fluor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího za rozkladu při 310 až 312 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 224, 223, 222 (P+).

Příprava H

4-chlor-1-ethyl-8-fluor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

Směs 10,0 g (0,047 molu) 2-chlor-6-fluor-3-hydrazinochinoxalinu [produkt z přípravy G(c)] a 95 ml (0,47 molu) triethyl-orthopropionátu se za míchání mechanickým míchadlem přes noc (zhruba 16 hodin) zahřívá v dusíkové atmosféře na předehřáté olejové lázni na 100 °C. Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti (cca 20 °C), vyloučená sraženina se odsaje a po trojnásobném promytí vždy 50 ml ethanolu se vysuší na vzduchu do konstantní hmotnosti. Získá se 7,5 g (65 %) čistého 4-chlor-1-ethyl-8-fluor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího za rozkladu při 160 až 163 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 249, 250, 251, 252 (P+).

Příprava I

4-chlor-8-fluor-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

a) Příprava 8-fluor-4-hydroxy-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs 12,8 g (0,06 molu) 2-chlor-6-fluor-3-hydrazinochinoxalinu a 50 ml (0,65 molu) trifluoroctové kyseliny se za míchání mechanickým míchadlem 24 hodiny zahřívá v atmosféře suchého dusíku na 120 °C, čímž přejde na homogenní roztok. Reakční směs se za míchání vylije do vody s ledem, dalších 30 minut se míchá, načež se zfiltruje. Produkt se postupně promyje třemi podíly vody a vysuší se ve vakuu při teplotě 80 °C. Získá se 12,58 g (77 %) čistého 8-fluor-4-hydroxy-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 298 až 302 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 272 (P+).

b) Příprava 4-chlor-7-fluor-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Do tříhrdlé reakční baňky o obsahu 250 mililitrů, vysušené nad plamenem, se v atmosféře suchého dusíku předloží 12,5 g (0,046 molu) 8-fluor-4-hydroxy-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu a 85 ml oxychloridu fosforečného spolu se 17,5 ml tri-n-propylaminu. Reakční směs se přes noc (zhruba 16 hodin) zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti (cca 20 °C) a za míchání mechanickým míchadlem se pomalu

vylije do 1 000 ml vody s ledem. Výsledná vodná směs se ještě dalších 30 minut míchá při teplotě místnosti a pak se extrahuje třikrát vždy 300 ml chloroformu. Spojené chloroformové vrstvy se postupně promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, sušicí činidlo se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se žlutý pevný produkt tvořený 10,47 g (79 %) čistého 4-chlor-8-fluor-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 135 až 138 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 292/290$ (P+).

Příprava J

4-chlor-7,8-difluor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

a) Příprava 2,3-dihydroxy-6,7-difluorchinoxalinu

Směs 11,3 g (0,0784) 4,5-difluor-o-fenylendiaminu (viz americký patentový spis č. 4 264 600) a 80 ml (0,589) molu) diethyl-oxalátu se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, přičemž vznikne hustá sraženina produktu. Reakční směs se nechá přes noc vychladnout na teplotu místnosti (20 °C), zfiltruje se a pevný produkt se po několikanásobném promytí diethyletherem vysuší na vzduchu do konstantní hmotnosti. Získá se 15,5 g čistého 2,3-dihydroxy-6,7-difluorchinoxalinu tajícího nad 310 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 198$ (P+).

b) Příprava 2,3-dichlor-6,7-difluorchinoxalinu

Směs 15,4 g (0,078 molu) 2,3-dihydroxy-6,7-difluorchinoxalinu, 39 g (0,187 molu) chloridu fosforečného a 20 ml (0,22 molu) oxychloridu fosforečného se za míchání 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, během kteréžto doby se k ní pro usnadnění přidá dalších 20 ml oxychloridu fosforečného (reakční směs se během 30 minut stane homogenní). Po ukončení této reakce se reakční směs přes noc (16 hodin) míchá při teplotě místnosti, přičemž se z ní vyloučí nažloutlá sraženina. Výsledná směs se vylíje do 200 g vody s ledem a za dalšího chlazení se dále míchá. Získá se 20,9 gramu červenohnědě zbarveného pevného produktu tvořeného 2,3-dichlor-6,7-difluorchinoxalinem o teplotě tání 162 až 164 °C (rozklad).

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 238/236/234$ (P+).

c) Příprava 2-chlor-6,7-difluor-3-hydrazinochinoxalinu

Směs 10 g (0,0426 molu) 2,3-dichlor-6,7-difluorchinoxalinu a 5 ml (0,03 molu) hydrazin-hydrátu ve 200 ml ethanolu se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti, přičemž se z ní vyloučí rezavě červená sraženina. Výsledná hustá suspenze se zfiltruje a izolovaný produkt se promyje dvakrát vždy 20 ml ethanolu s následujícím vysušením do konstantní hmotnosti. Získá se 5,99 g (67 %) čistého 2-chlor-6,7-difluor-3-hydrazinochinoxalinu tajícího za rozkladu při 212 až 215 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 230$ (P), 232 (P+).

d) Příprava 4-chlor-7,8-difluor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs 5,99 g (0,026 molu) 2-chlor-6,7-difluor-3-hydrazinochinoxalinu a 30 ml (0,18 molu) triethyl-orthoformiátu se 24 hodiny zahřívá na 100 °C, přičemž se z ní vyloučí červenohnědý pevný produkt. Výsledná suspenze se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje se a izolovaný produkt se promyje diethyletherem. Získá se 5,15 g (82 %) čistého 4-chlor-7,8-difluor-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]chinoxalinu tajícího za rozkladu nad 210 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 242/240$ (P+).

Příprava K

4-chlor-6,7-difluor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

Směs 7,0 g (0,03 molu) 2-chlor-6,7-difluor-3-hydrazinochinoxalinu [produkt z přípravy J(c)] a 60 ml (0,30 molu) triethyl-orthopropionátu se za míchání mechanickým míchadlem 24 hodiny zahřívá na přehřáté olejové lázni na 100 °C. Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti (cca 20 °C), vyloučená červená sraženina se izoluje odsátím, dvakrát se promyje diethyletherem a vysuší se na vzduchu do konstantní hmotnosti. Získá se 4,15 g (52 %) čistého 4-chlor-6,7-difluor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího za rozkladu při 185 až 186 °C.

Příprava L

4,8-dichlor-1-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

a) Příprava 2,6-dichlor-6-hydrazinochinoxalinu

Směs 23 g (0,10 molu) 2,3,6-trichlorchi-

noxalinu a 11 g (0,22 molu) hydrazin-hydrátu v 500 ml ethanolu se přes noc (zhruba 16 hodin) míchá při teplotě místnosti (cca 20 °C). Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje se ethanolom, čímž se získá 22,2 g (97 %) čistého 2,6-dichlor-3-hydrazinochinoxalinu tajícího nad 250 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 228$ (P).

b) Příprava 4,8-dichlor-1-methyl-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs 20 g (0,087 molu) 2,6-dichlor-3-hydrazinochinoxalinu a 160 ml (0,87 molu) triethyl-orthoacetátu se za míchání mechanickým míchadlem v atmosféře suchého dusíku 20 hodin míchá za zahřívání v předehřáté olejové lázni na 100 °C. Vzniklá žlutá suspenze se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje se, izolovaný pevný produkt se promyje ethanolom a vysuší se na vzduchu do konstantní hmotnosti. Získá se 10,2 gramu (46 %) čistého 4,8-dichlor-1-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího nad 280 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 254/252$ (P+).

Příprava M

4,8-dichlor-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

a) Příprava 8-chlor-4-hydroxy-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Do tříhrdlé reakční baňky o objemu 500 mililitrů, vysušené nad plamenem, opatřené mechanickým míchadlem, uváděčkou dusíku a zpětným chladičem, se předloží 67 ml (0,77 molu) trifluoroctové kyseliny, zahájí se míchání a přidá se 20 g (0,087 molu) 2,6-dichlor-3-hydrazinochinoxalinu [produkt z přípravy L(a)]. Reakční směs se 24 hodin zahřívá na parní lázni, pak se ochladí na teplotu místnosti (cca 20 °C) a vylije se do 200 g vody s ledem. Takto získaná vodná směs se 30 minut míchá, zfiltruje se, izolovaný produkt se několikrát promyje vodou a vysuší se na vzduchu do konstantní hmotnosti [což trvá zhruba 18 hodin]. Tímto způsobem se získá 14,3 g (57 %) čistého 8-chlor-4-hydroxy-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího za rozkladu při 253 až 255 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 290/288$ (P+).

b) Příprava 4,8-dichlor-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Do tříhrdlé reakční baňky o objemu 250

mililitrů, vysušené nad plamenem a opatřené mechanickým míchadlem, přikapávací nálevkou a zpětným chladičem, se v dusíkové atmosféře předloží 14,3 g (0,05 molu) 8-chlor-4-hydroxy-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu ve 100 ml oxychloridu fosforečného. K vzniklé suspenzi se během 5 minut přikape 19 ml (0,10 molu) tri-n-propylaminu a reakční směs se 20 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, přičemž přejde na čirý, tmavě vínově červený roztok. Po ukončení zahřívání se vzniklý čirý roztok ochladí na teplotu místnosti a za intenzivního míchání mechanickým míchadlem se vylije do 1 000 mililitrů vody s ledem. Vodná směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti a pak se extrahuje třikrát vždy 500 ml chloroformu. Tyto organické extrakty se spojí, postupně se promyjí vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odfiltrování sušícího činidla a odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se získá žlutý pevný zbytek tvořený 11,4 g (75 %) čistého 4,8-dichlor-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 133 až 135 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 308$ (P + 2), 310 (P + 4).

Příprava N

4,8-dichlor-1-fenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

Do tříhrdlé reakční baňky o objemu 250 mililitrů, opatřené mechanickým míchadlem a zpětným chladičem, se předloží 50,0 gramu (0,274 molu) trimethyl-orthobenzoátu, který se předehřeje na cca 70 °C. Zahájí se míchání a do baňky se přidá 10,0 g (0,0437 molu) 2,6-dichlor-3-hydrazinochinoxalinu [produkt z přípravy L(a)]. Reakční směs se za kontinuálního míchání 24 hodiny zahřívá na 120 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti (20 °C) a míchá se přes noc (zhruba 16 hodin). Výsledná žlutá suspenze se zfiltruje, izolovaný pevný produkt se promyje dvakrát vždy 50 ml ethanolu a vysuší se na vzduchu do konstantní hmotnosti. Získá se 9,8 g (72 %) surového 4,8-dichlor-1-fenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 305 až 307 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 316/314$ (P+).

Příklad 1

2-chlor-3-hydrazinochinoxalin

33,5 g (0,168 molu) 2,3-dichlorchinoxali-

nu se spolu s 18,5 g (0,369 molu) hydrazin-hydrátu v 500 ml ethanolu přes noc míchá při teplotě místnosti (tj. zhruba 16 hodin při teplotě cca 20 °C). Výsledná hustá žlutá suspenze se zfiltruje a sraženina se promyje ethanolem. Vysrážený materiál poskytne po překrystalování z horkého methanolu 13,5 g (41 %) 2-chlor-3-hydrazino-chinoxalinu tajícího za rozkladu při 181 °C.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 194 (P).

Příklad 2

4-chlor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

9,0 g (0,046 molu) 2-chlor-3-hydrazino-chinoxalinu (produkt z příkladu 1) se spolu s 90 ml triethyl-orthoformiátu 1 hodinu míchá při teplotě 100 °C. Směs se ochladí na teplotu místnosti, vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se cyklohexanem a vysuší se. Získá se 8,8 g (výtěžek 94 %) 4-chlor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího za rozkladu při 287 °C.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 204 (P).

Příklad 3

4-chlor-1-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-chinoxalin

15,5 g (0,080 molu) 2-chlor-3-hydrazino-chinoxalinu (produkt z příkladu 1) se spolu s triethyl-orthoacetátem 3 hodiny míchá při teplotě 100 °C. Směs se ochladí na teplotu místnosti, pevná sraženina se odfiltruje, promyje se ethanolem a vysuší se na vzduchu. Získá se 11,4 g (výtěžek 65 %) 4-chlor-1-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-chinoxalinu o teplotě tání 215 až 222 °C.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 218 (P).

Příklad 4

4-chlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-chinoxalin

4,5 g (0,023 molu) 2-chlor-3-hydrazino-chinoxalinu (produkt z příkladu 1) se spolu s 50 ml triethyl-orthopropionátu 1 hodinu míchá při teplotě 100 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, bílá sraženina se odfiltruje a promyje se cyklohexanem. Získá se 4,5 g (výtěžek 85 %) 4-chlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 158 až 160 °C.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 232 (P).

Příklad 5

4-chlor-1-n-propyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-chinoxalin

3,0 g (0,015 molu) 2-chlor-3-hydrazino-chinoxalinu (produkt z příkladu 1) se spolu s 27 ml triethyl-orthobutyrate 2 hodiny míchá při teplotě 100 °C. Směs se ochladí na teplotu místnosti, vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje se cyklohexanem. Surový pevný produkt se vyjme chloroformem a roztok se filtrací zbaví nerozpustného materiálu. Chloroformový roztok se zahustí ve vakuu, čímž se získá pevný materiál, který po překrystalování z chloroformu poskytne 1,96 g (výtěžek 53 %) 4-chlor-1-n-propyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-chinoxalinu o teplotě tání 173 až 175 °C.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 246 (P).

Příklad 6

4-chlor-1-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-chinoxalin

4,0 g (0,02 molu) 2-chlor-3-hydrazino-chinoxalinu (produkt z příkladu 1) se spolu s 15 ml triethyl-orthoisoobutyrate 3 hodiny míchá při teplotě 100 °C. Roztok se ochladí na teplotu místnosti, vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje se ethanolem. Surový pevný produkt poskytne po překrystalování ze 300 ml horkého ethanolu 2,06 g (40% výtěžek) 4-chlor-1-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 208 až 210 °C.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 246 (P).

Příklad 7

4-methylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-chinoxalin

2,0 g (0,01 molu) 4-chlor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 2) ve 30 ml N,N-dimethylformamidu se nasatí plynným monomethylaminem, roztok se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se do něj znovu uvede plynný monomethylamin a výsledný roztok se při teplotě místnosti míchá ještě další 2 hodiny. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje se N,N-dimethylformamidem. Po překrystalování z N,N-dimethylformamidu se získá 1,37 g (výtěžek 69 %) 4-methylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího nad 300 °C.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 199 (P).

Analýza: pro C₁₀H₉N₅

vypočteno:

60,29 % C, 4,55 % H, 35,15 % N,

nalezeno:

59,99 % C, 4,47 % H, 35,11 % N.

Příklad 8

4-dimethylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-chinoxalin

Suspenze 2,0 g (0,01 molu) 4-chlor-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 2) ve 30 ml N,N-dimethylformamidu se nasytí plynným dimethylaminem a přes noc se míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se vylíje na led a vyloučená sraženina se odfiltruje. Po překrystalování z ethanolu se získá 640 mg (výtěžek 44 %) 4-dimethylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 184 až 186 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 213 (P).

Analýza: pro $C_{11}H_{11}N_5$

vypočteno:

61,96 % C, 5,20 % H, 32,84 % N,

nalezeno:

62,26 % C, 5,43 % H, 32,92 % N.

Příklad 9

4-ethylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-chinoxalin

Suspenze 2,0 g (0,01 molu) 4-chlor-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 2) ve 30 ml N,N-dimethylformamidu se nasytí plynným monoethylaminem a 2 hodiny se míchá při teplotě místnosti. Do směsi se pak znovu uvede plynný monoethylamin a v míchání se pokračuje ještě 2 hodiny. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje se N,N-dimethylformamidem. Po překrystalování z methanolu se získá 680 mg (výtěžek 32 %) 4-ethylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 254 až 256 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 213 (P).

Analýza: pro $C_{11}H_{11}N_5$

vypočteno:

61,96 % C, 5,20 % H, 32,84 % N,

nalezeno:

61,93 % C, 5,09 % H, 32,72 % N.

Příklad 10

4-diethylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-chinoxalin

4,4 g (0,021 molu) 4-chlor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 2) se spolu s 6,5 ml (0,063 molu) diethylaminu 2 hodiny míchá ve 100 ml N,N-dimethylformamidu při teplotě místnosti. Reakční směs se vylíje do vody s ledem, vyloučený surový pevný produkt se odfiltruje a promyje se vodou. Po překrystalování z isopropanolu se získá 3,36 g (výtěžek 66 %) 4-diethylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 117 až 119 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/s = 241 (P).

Příklad 11

4-di-n-propylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-chinoxalin

2,0 g (0,01 molu) 4-chlor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 2) a 3,0 g (0,03 molu) di-n-propylaminu v 50 mililitrech N,N-dimethylformamidu se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se reakční roztok vylíje na led. Vyloučená sraženina se odfiltruje a vysuší se na vzduchu. Po překrystalování z 250 ml cyklohexanu se získá 1,1 g (výtěžek 41 %) 4-di-n-propylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 240 až 242 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 269 (P).

Analýza: $C_{15}H_{19}N_5$

vypočteno:

66,89 % C, 7,11 % H, 26,00 % N,

nalezeno:

66,68 % C, 6,97 % H, 26,12 % N.

Příklad 12

4-isopropylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-chinoxalin

2,0 g (0,01 molu) 4-chlor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 2) se spolu s 1,77 g (0,03 molu) isopropylaminu ve 30 ml N,N-dimethylformamidu přes noc míchá při teplotě místnosti. Výsledný tmavě zbarvený roztok se vylíje na led, vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje se vodou. Surový produkt se překrystaluje nejprve z ethanolu a pak dvakrát z isopropyletheru. Získá se 1,2 g (výtěžek 53 %) 4-isopropylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 133 až 135 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 222 (P).

Analýza: pro $C_{12}H_{13}N_5 \cdot 1/3 H_2O$

vypočteno:

61,79 % C, 5,90 % H, 30,02 % N,

nalezeno:

61,51 % C, 5,89 % H, 29,90 % N.

Příklad 13

4-diethylamino-1-methyl-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]chinoxalin

Tato sloučenina se připraví postupem podle příkladu 11 za použití 4-chlor-1-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 3) jako výchozího materiálu namísto 4-chlor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 2) adiethylaminu jako reakčního činidla namísto di-n-propylaminu. Vzniklý surový produkt se překrystaluje nejprve z chloroformu a pak z cyklohexanu, čímž se získá 7,2 g (výtěžek 54 procent) čistého 4-diethylamino-1-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 123 až 125 °C.

Příklad 14

4-amino-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

Do roztoku 1,2 g (0,005 mol) 4-chlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 4) ve 20 ml N,N-dimethylformamidu se při teplotě 0 °C po dobu zhruba 2 minut uvádí plynný amoniak. Výsledný roztok se míchá nejprve 30 minut při teplotě 0 °C a pak 1 hodinu při teplotě místnosti, načež se reakční směs vylíje na led a 20 minut se míchá. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se na vzduchu. Po překrystalování z ethanolu se získá 220 mg (výtěžek 22 %) čistého 4-amino-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 284 až 288 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 213 (P).

Analýza: pro $C_{11}H_{11}N_5 \cdot 1/6 H_2O$

vypočteno:

61,10 % C, 5,28 % H, 32,39 % N,

nalezeno:

61,36 % C, 5,14 % H, 31,96 % N.

Příklad 15

4-methylamino-1-ethyl-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]chinoxalin

Do roztoku 1,2 g (0,005 molu) 4-chlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 4) v 50 ml N,N-dimethylformamidu se při teplotě 0 °C po dobu 2 minut uvádí plynný monomethylamin. Reakční směs se míchá nejprve 30 minut při teplotě 0 °C, pak 2 hodiny při teplotě místnosti, načež se vylíje na led a míchá se

dalších 20 minut. Vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší na vzduchu. Po překrystalování z ethanolu se získá 1,0 g (výtěžek 88 %) 4-methylamino-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 271 až 273 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 227 (P).

Analýza: pro $C_{12}H_{13}N_5 \cdot 1/8 H_2O$

vypočteno:

62,80 % C, 5,82 % H, 30,51 % N,

nalezeno:

62,72 % C, 5,86 % H, 30,62 % N.

Příklad 16

4-dimethylamino-1-ethyl-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]chinoxalin

Směs 1,2 g (0,005 molu) 4-chlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 4) a 676 mg (0,015 molu) bezvodého dimethylaminu se v 50 ml N,N-dimethylformamidu míchá nejprve 30 minut při teplotě 0 °C a pak 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se vylíje na led, 20 minut se míchá, vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší na vzduchu. Po překrystalování nejprve z chloroformu a pak ze směsi chloroformu a cyklohexanu se získá 510 mg (výtěžek 42 %) 4-dimethylamino-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 155 až 158 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 241 (P).

Analýza: pro $C_{13}H_{15}N_5$

vypočteno:

64,71 % C, 6,27 % H, 29,02 % N,

nalezeno:

64,69 % C, 6,27 % H, 29,32 % N.

Příklad 17

1-ethyl-4-ethylamino-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]chinoxalin

Do roztoku 1,2 g (0,005 molu) 4-chlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 4) v 50 ml N,N-dimethylformamidu se při teplotě 0 °C po dobu 2 minut uvádí plynný monoethylamin. Výsledný čirý roztok se míchá nejprve 30 minut při teplotě 0 °C a pak 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se vylíje na led, vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší na vzduchu. Po překrystalování z ethanolu se získá 1,0 g

{výtěžek 83 %} čistého 1-ethyl-4-ethylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 235 až 238 °C.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 241 (P).

Analýza: pro C₁₃H₁₅N₅

vypočteno:
64,71 % C, 6,27 % H, 29,02 % N,

nalezeno:
64,57 % C, 6,20 % H, 29,15 % N.

Příklad 18

4-diethylamino-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 11, za použití 4-chlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 4) jako výchozího materiálu namísto 4-chlor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 2) a diethylaminu jako reakčního činidla namísto di-n-propylaminu. Získaný surový produkt poskytne po překrystalování z cyklohexanu 3,54 g (výtěžek 69 %) čistého 4-diethylamino-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 98 až 100 °C.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 269 (P).

Příklad 19

4-isopropylamino-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

K roztoku 2,3 g (0,01 mol) 4-chlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 4) ve 30 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 1,77 g (0,03 mol) isopropylaminu. Během 30 minut se z reakční směsi vyloučí sraženina. Směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se sraženina odfiltruje a promyje se N,N-dimethylformamidem. Po překrystalování z ethanolu se získá 1,6 g (výtěžek 63 %) 4-isopropylamino-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 222 až 224 °C.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 255 (P).

Analýza: pro C₁₄H₁₇N₅

vypočteno:
65,86 % C, 6,71 % H, 27,43 % N,

nalezeno:
65,32 % C, 6,76 % H, 27,25 % N.

Příklad 20

4-ethylamino-1-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

Suspenze 1,0 g (0,004 molu) 4-chlor-1-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 6) v 15 ml N,N-dimethylformamidu se nasýtí plynným monoethylaminem a 4 hodiny se míchá při teplotě místnosti. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje se N,N-dimethylformamidem. Získá se 220 mg (výtěžek 22 %) 4-ethylamino-1-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 209 až 211 °C.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 255 (P).

Filtrát se vylije na led, vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a překrystaluje se nejprve z methanolu a pak z isopropanolu. Získá se dalších 200 mg (výtěžek 20 %) čistého 4-ethylamino-1-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 210 až 211 °C.

Analýza: pro C₁₄H₁₇N₅

vypočteno:
65,86 % C, 6,71 % H, 27,43 % N,

nalezeno:
65,53 % C, 6,58 % H, 27,29 % N.

Příklad 21

4-diethylamino-1-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

Směs 1,0 g (0,004 molu) 4-chlor-1-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 6) a 900 mg (0,012 molu) diethylaminu v 15 ml N,N-dimethylformamidu se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se vylije na led, vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a nanese se na sloupec 175 ml silikagelu, který se vymývá chloroformem. Odpařením eluátu ve vakuu se získá 850 mg (výtěžek 75 %) čistého 4-diethylamino-1-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 93 až 95 °C.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 283 (P).

Destilací 100 mg čistého produktu ve vakuu 13 Pa při teplotě 140 až 150 °C se získá 80 mg analytického vzorku produktu o teplotě tání 94 až 96 °C.

Analýza: pro $C_{16}H_{21}N_5$

vypočteno:

67,82 % C, 7,47 % H, 24,71 % N,

nalezeno:

67,56 % C, 7,20 % H, 24,50 % N.

Příklad 22

4-diethylamino-1-n-propyl-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]chinoxalin

Směs 1,23 g (0,005 molu) 4-chlor-1-n-propyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 5) a 1,1 g (0,015 molu) diethylaminu v 15 ml N,N-dimethylformamidu se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se vylije na led, sraženina se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší na vzduchu. Po dvojnásobném překrystalování ze směsi ethanolu a vody se získá 1,1 g (výtěžek 78 %) čistého 4-diethylamino-1-n-propyl-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 92 až 94 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 283 (P).

Analýza: pro $C_{16}H_{21}N_5 \cdot 1/8 H_2O$

vypočteno:

67,28 % C, 7,50 % H, 24,52 % N,

nalezeno:

67,38 % C, 7,45 % H, 24,73 % N.

Příklad 23

8-chlor-4-diethylamino-1-ethyl-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalin

a) Příprava 4,8-dichlor-1-ethyl-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalinu

1,0 g (0,0044 molu) 2,6-dichlor-3-hydrazinochinoxalinu (produkt z přípravy L(a)) se spolu s 15 ml triethyl-orthopropionátu 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se reakční směs ochladí na teplotu místnosti. Vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí cyklohexanem se vysuší na vzduchu. Získá se 730 mg (výtěžek 62 %) 4,8-dichlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího nad 250 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 266 (P), 268 (P + 2).

b) Příprava 8-chlor-4-diethylamino-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs 7,4 g (0,028 molu) 4,8-dichlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu a 6 gramů (0,082 molu) diethylaminu ve 140 ml N,N-dimethylformamidu se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zfilt-

ruje, filtrát se vylije na led, vyloučená sraženina se odfiltruje a vyjme se chloroformem. Chloroformová fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří ve vakuu. Získá se špinavě bílý produkt, který po překrystalování ze směsi diethyletheru a petroletheru poskytne 1,6 g čistého 8-chlor-4-diethylamino-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího za rozkladu při 105 až 108 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 303 (P), 305 (P + 2).

Analýza: pro $C_{15}H_{18}ClN_5$

vypočteno:

59,30 % C, 5,97 % H, 23,05 % N,

nalezeno:

58,92 % C, 5,85 % H, 22,81 % N.

Příklad 24

7,8-dichlor-4-diethylamino-1-ethyl-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalin

a) Příprava 2,6,7-trichlor-3-hydrazinochinoxalinu

4,4 g (0,016 molu) 2,3,6,7-tetrachlorchinoxalinu a 1,76 g (0,035 molu) hydrazinhydrátu v ethanolu (60 ml) se přes noc míchá při teplotě místnosti. Výsledná hustá suspenze se zfiltruje a zbytek zachycený na filtru se promyje ethanollem. Získá se 4,9 g surového 2,6,7-trichlor-3-hydrazinochinoxalinu tajícího nad 260 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 262 (P), 264 (P + 2).

b) Příprava 4,7,8-trichlor-1-ethyl-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalinu

4,9 g (0,018 molu) 2,6,7-trichlor-3-hydrazinochinoxalinu v 50 ml triethyl-orthopropionátu se 2 hodiny zahřívá na 100 °C. Vzniklá sraženina se odfiltruje při teplotě místnosti a promyje se cyklohexanem. Po dvojnásobném překrystalování ze směsi chloroformu a cyklohexanu se získá 2,9 g (54 %) čistého 1,7,8-trichlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu ve formě růžově zbarvené pevné látky o teplotě tání 198 až 201 °C.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 300 (P), 302 (P + 2), 304 (P + 4), 306 (P + 6).

c) Příprava 7,8-dichlor-4-diethylamino-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

2,9 g (0,0096 molu) 4,7,8-trichlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu a 2,1 g (0,0388 molu) diethylaminu se v 50 ml N,N-

-dimethylformamidu 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se vylíje na led, 15 minut se míchá, vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší na vzduchu. Po trojnásobném překrystalování z isopropanolu se získá 500 mg (výťažek 16 %) čistého 7,8-dichlor-4-diethylamino-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 147 až 149 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 337$ (P), 339 (P + 2).

Analýza: pro $C_{15}H_{17}Cl_2N_5$

vypočteno:

53,26 % C, 5,07 % H, 20,70 % N,

nalezeno:

53,05 % C, 5,13 % H, 20,75 % N.

Příklad 25

4-diethylamino-1-ethyl-8-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

a) Příprava 2-chlor-3-hydrazino-6-methoxychinoxalinu

4,2 g (0,018 molu) 2,3-dichlor-6-methoxychinoxalinu [produkt z přípravy E(B)] a 2,7 ml hydrazin-hydrátu se ve 100 ml ethanolu 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se přes noc míchá při teplotě místnosti. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje se ethanolem, čímž se získá 3,9 g (výťažek 97 %) 2-chlor-3-hydrazino-6-methoxychinoxalinu tajícího nad 250 °Celsia.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 224$ (P), 226 (P + 2).

b) Příprava 4-chlor-1-ethyl-8-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

1,3 g (0,0058 molu) 2-chlor-3-hydrazino-6-methoxychinolinu a 25 ml triethyl-ortho-propionátu se nejprve 4 hodiny zahřívá na 100 °C a pak se 60 hodin míchá při teplotě místnosti. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje se ethanolem. Po překrystalování z ethanolu se získá 530 mg (výťažek 35 %) čistého 4-chlor-1-ethyl-8-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího za rozkladu při 196 až 198 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 262$ (P), 264 (P + 2).

c) Příprava 4-diethylamino-1-ethyl-8-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

520 mg 4-chlor-1-ethyl-8-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (0,002 molu) a 673 mg (0,008 molu) diethylaminu se v 10

mililitrech N,N-dimethylformamidu přes noc míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se vylíje na led, vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší na vzduchu. Po překrystalování z diethyletheru a petroletheru se získá 140 mg (výťažek 23 %) čistého 4-diethylamino-1-ethyl-8-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 135 až 138 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 299$ (P).

Analýza: pro $C_{16}H_{21}N_5O \cdot 1/8 H_2O$

vypočteno:

63,71 % C, 7,10 % H, 23,22 % N,

nalezeno:

63,63 % C, 6,88 % H, 23,37 % N.

Příklad 26

4-diethylamino-1-fenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

a) Příprava 4-chlor-1-fenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

2,2 g (0,011 molu) 2-chlor-3-hydrazinochinoxalinu se smísí s 6 ml triethyl-ortho-benzoátu a směs se 30 minut zahřívá na 100 °C. Po ochlazení oranžově zbarvené reakční směsi na teplotu místnosti se přidá ethanol a vyloučená sraženina se odfiltruje. Získá se 2,1 g surového produktu, který se dále čistí tritací s teplým methanolem. Po odfiltrování a vysušení na vzduchu se získá 1,58 g (51 %) čistého 4-chlor-1-fenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu ve formě oranžově zbarvené pevné látky.

b) Příprava 4-diethylamino-1-fenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

K roztoku 1,58 g (0,00563 molu) 4-chlor-1-fenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu v 15 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 1,738 ml diethylaminu. Směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí N,N-dimethylformamidem se dvakrát překrystaluje ze směsi hexanu a ethylacetátu (3:1 objemově). Získá se 555 mg čistého 4-diethylamino-1-fenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu ve formě bílých jehličkovitých krystalů o teplotě tání 166 až 168 °C.

Analýza: pro $C_{19}H_{19}N_5$

vypočteno:

71,60 % C, 5,99 % H, 22,06 % N,

nalezeno:

71,86 % C, 5,86 % H, 22,09 % N.

Příklad 27

4-diethylamino-1-trifluormethyl-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalin

a) Příprava 4-hydroxy-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

K 15,4 ml studené trifluoroctové kyseliny (22,8 g, 0,20 molu), předložené v reakční baňce vysušené nad plamenem a ponořené do ledové lázně, se v atmosféře suchého dusíku za míchání mechanickým míchadlem přidá 3,89 g (0,02 molu) 2-chlor-3-hydrazinochinoxalinu (produkt z příkladu 1). Reakční směs se 3 hodiny zahřívá na 100 °C, pak se vylije na led, produkt se odsaje a po promytí vodou se vysuší na vzduchu do konstantní hmotnosti. Tímto způsobem se získá 3,0 g (60 %) čistého 4-hydroxy-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu tajícího nad 300 °C.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 254 (P).

b) Příprava 4-chlor-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Do reakční baňky vysušené nad plamenem se v atmosféře suchého dusíku předloží 3,0 g (0,0118 molu) 4-hydroxy-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu a 30 ml oxychloridu fosforečného ve 2,38 g (0,0236 molu) triethylaminu (3,3 ml). Reakční směs se zhruba 16 hodin (tj. přes noc) zahřívá na 100 °C, načež se ochladí na teplotu místnosti, zahustí se ve vakuu, zbytek se protřepe s ledem, vodou a ethanolem a extrahuje se ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odfiltrování sušícího činidla a odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se získá zbytek, který se rozpustí v horkém chloroformu. Roztok se zfiltruje, filtrát se nechá přes noc stát při teplotě místnosti a znovu se zfiltruje. Tento poslední filtrát se zahustí ve vakuu, čímž se získá 1,4 g 4-chlor-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu ve formě hnědavě zbarveného pevného materiálu.

c) Příprava 4-diethylamino-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu

Směs 700 mg (0,0025 mol) 4-chlor-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (přípraven shora popsaným postupem) a 560 mg (0,0075 mol) diethylaminu (0,8 ml) v 10 ml N,N-dimethylformamidu se přes noc míchá při teplotě místnosti a pak se vylije na led. Výsledná směs se zfiltruje, izolovaný pevný produkt se promyje vodou a rozpustí se v ethylacetátu. Organický roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bez-

vodým síranem hořečnatým. Po odstranění sušícího činidla odfiltrováním a rozpouštědla odpařením za sníženého tlaku se získá nažloutlý pevný materiál, který po překrystalování z diethyletheru poskytne čistý 4-diethylamino-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin. Jako první podíl se získá 260 mg (34 %) produktu o teplotě tání 155 až 157 °C, jako druhý podíl pak 170 mg (22 %) produktu o teplotě tání 153 až 156 °C.

Analýza: pro $C_{14}H_{14}F_3N_5$

vypočteno:

54,37 % C, 4,56 % H, 22,64 % N,

nalezeno:

54,08 % C, 4,47 % H, 23,32 % N.

Příklad 28

4-isopropylamino-1-trifluormethyl-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalin

Směs 700 mg (0,0025 mol) 4-chlor-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 27b) a 443 mg (0,0075 mol) isopropylaminu (0,64 ml) v 10 ml N,N-dimethylformamidu se přes noc míchá při teplotě místnosti a pak se vylije na led. Výsledná směs se zfiltruje, izolovaný pevný produkt se promyje vodou a rozpustí se v diethyletheru. Etherický roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, sušící činidlo se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se bílý práškový produkt, který po jednom překrystalování z diethyletheru poskytne 550 mg (74 %) čistého 4-isopropylamino-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 185 až 187 °C.

Analýza: pro $C_{13}H_{12}F_3N_5$

vypočteno:

52,88 % C, 4,10 % H, 23,72 % N,

nalezeno:

52,73 % C, 4,00 % H, 23,67 % N.

Příklad 29

1-ethyl-4-(N-ethylacetylaminu)-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalin

Směs 241 mg (0,001 mol) 1-ethyl-4-ethylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 17) a 2,5 g (0,025 mol) acetanhydridu (2,5 ml), předložená v reakční baňce vysušené nad plamenem, se v atmosféře suchého dusíku 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem (140 °Celsia) a pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti, přičemž se vyloučí sražení-

na. Reakční směs se vylíje do vody a extrahuje se chloroformem. Chloroformové extrakty se spojí a po promytí vodou se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Sušicí činidlo se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Pevný zbytek poskytne po jednom překrystalování ze směsi chloroformu a diethyletheru 160 mg (57 %) 1-ethyl-4-(N-ethylacetylamin)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 185 až 187 °C.

Analýza: pro $C_{15}H_{17}N_5O$

vypočteno:

63,59 % C, 6,05 % H, 24,72 % N,

nalezeno:

63,17 % C, 6,05 % H, 24,39 % N.

Příklad 30

4-acetylamin-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

Směs 533 mg (0,0025 mol) 4-amino-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 14) a 1,0 g (0,01 mol) acetanhydridu (1,0 ml) se ve 20 ml methylenchloridu přes noc (zhruba 16 hodin) zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti. Výsledný čirý roztok se zahustí ve vakuu, čímž se získá bílá pevná látka, která po překrystalování ze směsi chloroformu a diethyletheru poskytne 520 mg (82 proc.) čistého 4-acetylamin-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 193 až 195 °C.

Analýza: pro $C_{13}H_{13}N_5O$

vypočteno:

61,16 % C, 5,13 % H, 27,43 % N,

nalezeno:

60,90 % C, 5,26 % H, 27,66 % N.

Příklad 31

4-diacetylamin-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin

Směs 5,5 g (0,0258 mol) 4-amino-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 14) a 25 g (0,25 mol) acetanhydridu (25 ml) v 60 ml pyridinu obsahujícího 100 mg p-dimethylaminopyridinu se přes noc (cca 18 hodin) míchá při teplotě místnosti. Výsledná suspenze se filtrací zbaví nerozpustného materiálu a oranžově-červený filtrát se odpaří ve vysokém vakuu na tmavý pryskyřičnatý zbytek. Po přidání vody se získají bílé narůžovělé krystaly, které se odsají a po promytí velkým množstvím vody se vysuší ve vakuu při teplotě 50 °C. Získá se 2,9 g (38 %) 4-di-

acetylamin-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o teplotě tání 157 až 159 °C, který po překrystalování ze směsi ethylacetátu a diethyletheru poskytne analyticky čistý vzorek o teplotě tání 158 až 160 °Celsia. Tento čistý produkt se kromě elementární analýzy dále charakterizuje pomocí hmotnostní spektroskopie a NMR spektroskopie.

Hmotnostní spektrum:

m/e = 297 (P).

Analýza: pro $C_{15}H_{15}N_5O_2$

vypočteno:

60,59 % C, 5,09 % H, 23,56 % N,

nalezeno:

60,33 % C, 5,09 % H, 23,41 % N.

Příklad 32

Za použití postupů popsaných ve výše uvedených přípravách a příkladech se ze snadno dostupných výchozích materiálů připraví následující deriváty [1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4-aminu:

7,8-dibrom-4-diethylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 199 až 201 °C,

8-chlor-4-isopropylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 177 až 181 °C,

4-ethylamino-1-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 223 až 225 °C,

1-ethyl-4-ethylamino-8-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 234 až 237 °C,

4-diethylamino-8-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 124 až 126 °C,

8-chlor-1-ethyl-4-isopropylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 189 až 191 °C,

4-(N-piperazino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 160 až 162 °C,

8-chlor-4-(N-piperazino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 253 až 256 °C,

8-chlor-4-(N-isopropylacetylamin)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 148 až 151 °C,

- 4-acetylamino-8-chlor-1-ethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 203 až 205 °C,
- 8-chlor-1-ethyl-4-[N-isopropylacetyl-
amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 155 až 158 °C,
- 7,8-dichlor-4-[N-isopropylacetyl-
amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 207 až 210 °C,
- 4-amino-7,8-dichlor-1-ethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
tající nad 260 °C,
- 4-amino-8-chlor-1-ethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 248 až 253 °C,
- 4-acetylamino-7,8-dichlor-1-ethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 230 až 232 °C,
- 8-fluor-4-isopropylamino-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 215 až 217 °C,
- 4-ethylamino-8-fluor-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 239 až 242 °C,
- 1-ethyl-8-fluor-4-isopropylamino-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 209 až 212 °C,
- 7,8-difluor-4-isopropylamino-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 218 až 221 °C,
- 1-ethyl-4-ethylamino-8-fluor-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 231 až 233 °C,
- 7,8-difluor-4-ethylamino-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 208 až 211 °C,
- 4-diethylamino-8-fluor-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 151 až 153 °C,
- 4-diethylamino-1-ethyl-8-fluor-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 94 až 97 °C,
- 7-chlor-4-dimethylamino-1-ethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-
methansulfonát (mesylát)
o teplotě tání 214 až 217 °C,
- 7-chlor-4-diethylamino-1-ethyl-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]chinoxalin-methan-
sulfonát o teplotě tání 172 až 175 °C,

- 7,8-dichlor-1-ethyl-4-(N-piperazino)-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]chinoxalin-methan-
sulfonát o teplotě tání 252 až 255 °C,
- 7,8-dichlor-4-dimethylamino-1-ethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 168 až 171 °C,
- 7,8-dichlor-4-dimethylamino-1-ethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-methan-
sulfonát o teplotě tání 216 až 219 °C,
- 4-acetylamino-1-ethyl-8-fluor-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 203 až 205 °C,
- 4-amino-7-chlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]chinoxalin-methansulfonát
o teplotě tání 240 až 243 °C,
- 7-chlor-1-ethyl-4-ethylamino-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]chinoxalin-methansulfonát
o teplotě tání 187 až 189 °C,
- 7-chlor-4-diethylamino-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]chinoxalin-methansulfonát
o teplotě tání 205 až 207 °C,
- 4-diethylamino-7,8-difluor-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]chinoxalin-methansulfonát
o teplotě tání 220 až 223 °C,
- 4-acetylamino-7-chlor-1-ethyl-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]chinoxalin-methansulfonát
o teplotě tání 210 až 212 °C,
- 8-chlor-1-ethyl-4-ethylamino-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]chinoxalin-methansulfonát
o teplotě tání 235 až 238 °C,
- 4-amino-7-chlor-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]chinoxalin-methansulfonát
o teplotě tání 279 až 282 °C,
- 4-amino-8-chlor-1-methyl-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]chinoxalin-methansulfonát
o teplotě tání 213 až 215 °C,
- 8-chlor-4-isopropylamino-1-trifluor-
methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-
methansulfonát o teplotě tání
183 až 185 °C,
- 8-chlor-4-diethylamino-1-methyl-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]chinoxalin-methan-
sulfonát o teplotě tání 172 až 175 °C,
- 4-diacetylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-
chinoxalin o teplotě tání 211 až 214 °C,
- 4-diacetylamino-8-chlor-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]chinoxalin o teplotě tání
208 až 210 °C,

8-chlor-4-isopropylamino-1-methyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-methan-
sulfonát o teplotě tání 206 až 208 °C

4-acetylamino-1-methyl-8-chlor-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 262 až 264 °C,

8-chlor-1-ethyl-4-trimethylacetylamino-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 211 až 213 °C,

7,8-difluor-1-ethyl-4-isopropylamino-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-methan-
sulfonát o teplotě tání 151 až 152 °C,

4-n-butyrylamino-8-chlor-1-ethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 185 až 187 °C,

8-chlor-4-diethylamino-1-trifluormethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-
-hydrát o teplotě tání 135 až 136 °C,

4-amino-8-chlor-1-trifluormethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-
-methansulfonát o teplotě tání 259
až 261 °C,

4-ethylamino-8-fluor-1-trifluormethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-methan-
sulfonát o teplotě tání 180 až 183 °C,

8-fluor-4-isopropylamino-1-trifluormethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-methan-
sulfonát o teplotě tání 180 až 183 °C,

8-fluor-4-isopropylamino-1-trifluormethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-methan-
sulfonát o teplotě tání 185 až 188 °C,

4-diethylamino-7,8-difluor-1-ethyl-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 109 až 111 °C,

1-ethyl-4-ethylamino-7-fluor-
triazolo[4,3-a]chinoxalin-methansulfonát
o teplotě tání 215 až 219 °C,

4-amino-7-methoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-
chinoxalin-methansulfonát
o teplotě tání 262 až 264 °C,

8-chlor-4-isopropylamino-1-fenyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 183 až 186 °C,

8-chlor-4-ethylamino-1-fenyl-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 254 až 256 °C,

7-fluor-4-isopropylamino-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]chinoxalin-methansulfonát
o teplotě tání 214 až 216 °C,

4-ethylamino-7-fluor-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]chinoxalin-methansulfonát
o teplotě tání 216 až 218 °C,

4-diethylamino-8-fluor-1-trifluormethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 146 až 149 °C,

7,8-dichlor-1-ethyl-4-isopropylamino-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 197 až 198 °C,

8-chlor-4-diethylamino-1-fenyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 194 až 195 °C,

4-acetylamino-1-ethyl-7-fluor-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 273 až 275 °C,

4-acetylamino-8-chlor-1-trifluormethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 215 až 216 °C,

4-amino-8-chlor-1-fenyl-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]chinoxalin-methansulfonát
o teplotě tání 273 až 275 °C,

8-chlor-4-ethylamino-1-trifluormethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 228 až 230 °C,

1-ethyl-7-fluor-4-isopropylamino-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-methan-
sulfonát o teplotě tání 178 až 181 °C,

4-amino-8-fluor-1-trifluormethyl-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]chinoxalin-hydrát
o teplotě tání 260 až 263 °C,

8-chlor-1-ethyl-4R-fenylisopropylamino-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 155 až 157 °C,

4-amino-1-ethyl-7-fluor-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]chinoxalin o teplotě tání
285 až 289 °C,

4-amino-1-ethyl-7-methoxy-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]chinoxalin-methansulfonát
o teplotě tání 255 až 258 °C,

4-acetylamino-8-fluor-1-trifluormethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 217 až 219 °C,

4-acetylamino-1-ethyl-7-methoxy-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 202 až 205 °C,

8-chlor-1-ethyl-4S-fenylisopropylamino-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 156 až 157 °C,

4-acetylamino-8-fluor-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]chinoxalin o teplotě tání
240 až 242 °C,

4-acetylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-
chinoxalin o teplotě tání 269 až 272 °C,

4-amino-7-fluor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-
chinoxalin-methansulfonát
o teplotě tání 246 až 248 °C,

4-amino-8-fluor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-
chinoxalin-methansulfonát
o teplotě tání 176 až 178 °C,

4-acetyl-amino-7-fluor-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-
chinoxalin o teplotě tání 290 až 292 °C,

8-chlor-4-isopropylamino-1-pentafluorethyl-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin
o teplotě tání 171 až 174 °C.

Příklad 33

8-chlor-1-ethyl-4-propionylamino-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]chinoxalin

Směs 1,25 g (0,005 mol) 4-amino-8-chlor-
-1-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu
(teplota tání 248 až 253 °C; produkt popsa-
ný v příkladu 32) a 15 ml anhydridu kyse-
liny propionové se zhruba 16 hodin (přes
noc) zahřívá k varu pod zpětným chladi-
čem, pak se ochladí na teplotu místnosti
(cca 20 °C), zfiltruje se a izolovaná sraže-
nina se rozpustí v chloroformu. Organický
roztok se zfiltruje, postupně se promyje
vodou, nasyceným vodným roztokem hyd-
rogenuhlíčitany sodného a nasyceným roz-
tokem chloridu sodného, a vysuší se bez-
vodým síranem hořečnatým. Sušící činidlo
se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za
sníženého tlaku. Zbytek se podrobí chro-
matografii na 150 ml silikagelu za použití
směsi chloroformu a methanolu (95:5 ob-
jemově) jako elučního činidla. Frakce ob-
sahující žádaný produkt se spojí a zahustí
se ve vakuu, čímž se získá krystalický ma-
teriál, který po překrystalování ze směsi
chloroformu a ethyletheru poskytne 540 mg
(36 %) čistého 8-chlor-1-ethyl-4-propionyl-
amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu o
teplotě tání 212 až 215 °C.

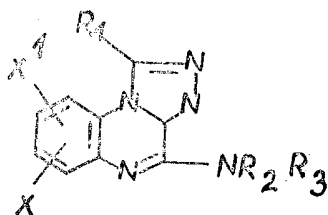
Analýza: pro $C_{14}H_{14}ClN_5O$

vypočteno:

55,36 % C, 4,64 % H, 23,06 % N,

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů [1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4-aminu obecného vzor-
ce I



(I)

(I)

nalezeno:

54,91 % C, 4,59 % H, 22,76 % N.

Příklad 34

4-diethylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-
chinoxalin-mesylát

556 g (2,7 mol) 4-chlor-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]chinoxalinu (produkt z příkladu 2),
830 ml (8,1 mol) diethylaminu a 3 litry
N,N-dimethylformamidu se za použití me-
chanického míchadla míchá při teplotě
místnosti (cca 20 °C). Teplota reakční smě-
si postupně vystoupí na 58 °C a směs pře-
jde na tmavě zelený roztok, který se pak
4 dny míchá při teplotě místnosti. Reakční
směs se vylíje na led, přičemž se vyloučí
surový produkt. Sraženina se odsaje a dů-
kladně se promyje vodou. Surový produkt
se rozpustí v chloroformu, roztok se zfil-
truje, filtrát se zahustí ve vakuu a zbytek
se nanese na sloupec 1,5 kg silikagelu, kte-
rý se pak vymývá chloroformem. Frakce
obsahující žádaný produkt se spojí a ve
vakuu rotační vakuové vývěvy se zahustí.
Získá se 310,2 g čistého 4-diethylamino-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinu ve formě
špinavě bílé pevné látky. Produkt je ve
všech ohledech identický s produktem při-
praveným v příkladu 10.

410,2 g (1,7 mol) shora připraveného 4-
diethylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chi-
noxalinu se rozpustí ve 4100 ml horkého
ethanolu. Zahřívání se přeruší a k ethano-
lickému roztoku se přidá 192,2 g (2,0 mol)
methansulfonové kyseliny. Výsledná směs
se přes noc míchá při teplotě místnosti
(cca 16 hodin). Vysrážený produkt se od-
filtruje, promyje se čerstvým ethanolem a
vysuší se na vzduchu do konstantní hmot-
nosti. Tímto způsobem se získá 503 g su-
rové soli, která po překrystalování ze 4 000
mililitrů ethanolu poskytne 412 g (49 %)
čistého 4-diethylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-
a]chinoxalin-methansulfonátu (mesylátu)
o teplotě tání 211 až 214 °C.

ve kterém

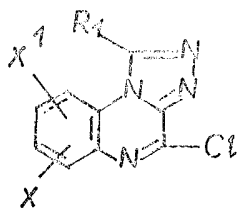
X a X^1 jsou nezávisle na sobě vybrány ze
skupiny zahrnující atomy vodíku, fluoru,
chloru a bromu, a methoxyskupinu,

R_1 představuje atom vodíku, alkylovou
skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, perfluoral-
kylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku ne-
bo fenylovou skupinu a

R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě vybrány
ze skupiny zahrnující atom vodíku, alky-
lové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, feny-
lalkylové skupiny obsahující v alkylové čás-
ti do 3 atomů uhlíku a alkanoylové skupi-
ny se 2 až 5 atomy uhlíku s tím, že zname-

nají-li X a X¹ atomy vodíku a R₁ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu, pak alespoň jeden ze symbolů R₂ a R₃ znamená atom vodíku, nebo

R₂ a R₃ společně tvoří piperazinový kruh, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se odpovídající 4-chlorderivát obecného vzorce II



(II)

ve kterém

X, X¹ a R₁ mají shora uvedený význam, nechá reagovat s aminem obecného vzorce



ve kterém

R₂' a R₃' mají shora uvedený význam s výjimkou alkanoylové skupiny, za vzniku odpovídajícího 4-aminoderivátu, a tento 4-aminoderivát, v němž alespoň jeden ze symbolů R₂' a R₃' znamená atom vodíku, se popřípadě podrobí reakci s příslušným anhydridem alkanové kyseliny za vzniku žádané sloučeniny obecného vzorce I obsahující shora definovaný alkanoylový zbytek, načež se popřípadě výsledná sloučenina obecného vzorce I převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že reakce s aminem obecného vzorce HNR₂'R₃' se provádí za použití nadbytku aminu obecného vzorce HNR₂'R₃' v inertním organickém rozpouštědle.

3. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím, že se jako inertní organické rozpouš-

tředlo použije dimethylformamid.

4. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím, že se reakce s aminem obecného vzorce HNR₂'R₃' provádí při teplotě 0 až 60 °C po dobu pohybující se od 2 do 24 hodin.

5. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se acylace 4-aminosloučeniny provádí za bezvodých podmínek, za použití alespoň ekvimolárního množství anhydridu příslušné alkanové kyseliny.

6. Způsob podle bodu 5 vyznačující se tím, že se použije anhydrid kyseliny a výchozí 4-aminoderivát v molárním poměru od 1:1 do 25:1.

7. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se acylace 4-aminosloučeniny provádí při teplotě od 20 do 140 °C, po dobu od 0,5 do 24 hodin.

8. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se acylace 4-aminosloučeniny provádí v přítomnosti neutrálního inertního bezvodého organického rozpouštědla.

9. Způsob podle bodu 8 vyznačující se tím, že se jako neutrální inertní organické rozpouštědlo použije halogenovaný uhlovodík.

10. Způsob podle bodů 1 až 9 vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

X a X¹ nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, atom chloru nebo methoxy-skupinu,

R₁ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu a

R₂ a R₃ nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acetylovou skupinu s tím, že znamenají-li X a X¹ atomy vodíku a R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, pak alespoň jeden ze symbolů R₂ a R₃ nepředstavuje atom vodíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

11. Způsob podle bodu 10 vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku 1-ethyl-4-ethylamino-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalinu.