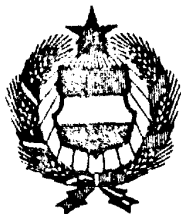


SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

192 010

B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

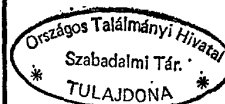
C 07 D 253/06
A 61 K 31/53

A bejelentés napja: (22) 84. 04. 20. (21) 1546/84.

A bejelentés elsőbbsége: (33) Japán
(32) 83. 04. 22. (31) 72013/83.

A közzététel napja: (42) 85. 02. 28.

Megjelent: (45) 1987. XII. 13



(72)

Tsutomu Teraji, Youichi Shiokawa,
Kazuo Okumura, Yoshinari Sato,
vegyészek, Osaka (JP)

(71)

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,
Osaka (JP)

(54)

Eljárás triazin-származékok és azokat tartalmazó gyógyászati
készítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű
vegyületek előállítására.

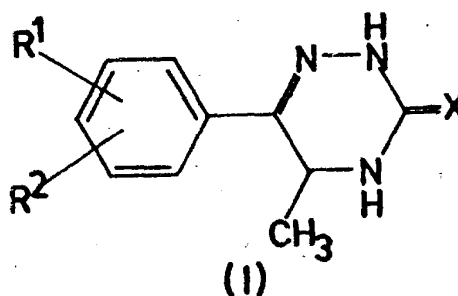
Az (I) általános képletben

R¹ hidrogénatom vagy halogénatom,

R² hidroxycsoport, fenil-(kis szénatomszámú)-alko-
csoport, aminocsoport, cianocsoport, merkap-
tocs csoport, kis szénatomszámú alkil-tio-csoport,
fenil-tio-csoport, szulfamoil-csoport, kis szén-
atomszámú alkil-szulfonil-amino-, kis szénatom-
számú alkil-ureido-, fenil-ureido-, kis szénatom-
számú alkil-tio-ureido-, fenil-tio-ureido-, kis
szénatomszámú alkenoil-amino-, kis szénatom-
számú alkoxi-karbonil-amino-, kis szénatomszá-
mú alkoxi-tio-karbonil-tio-csoport, vagy 3-11
szénatomos, ciklikus vagy 1-15 szénatomos
aciklikus alkenoil-amino-csoport, mely utóbbi
kis szénatomszámú alkoxi-, fenil-, hidroxifenil-
vagy fenil-(kis szénatomszámú)-alkoxi-fenil-cso-
porttal lehet helyettesített, és

X jelentése oxigénatom vagy kénatom.

A vegyületek magas vérnyomás és gyomorfekélyel-
lenes, valamint vérlemez-aggregációt inhibáló hatású-
ak.



A találmány tárgya eljárás új triazin-származékok előállítására.

A találmány tárgya eljárás új 6-szubsztituált-1,2,4-triazin-származékok előállítására, amelyek magas vérnyomás ellenes, vértlemez-aggregációt inhibáló és gyomorfekély-ellenes hatással rendelkeznek. A találmány tárgya továbbá eljárás a fenti anyagokból készült gyógyszerészeti készítmények előállítására és ennek magas vérnyomás, trombózis és gyomorfekély kezelésére való felhasználására emberek és állatok esetében.

Az irodalomban ezen a szakterületen például az 0052442 számú Európai Közzétett Szabadalmi leírás az alábbi (VI) általános képletű 1,2,4-triazin-3(2H)-on-vegyületeket tartalmazza, ahol az általános képletben R jelentése nitro-csoport, cianocsoport, aminos-csoport, metil-ureido-csoport, acetamido-csoport, karboxilcsoport, kis szénatomszámú alkil-csoport, karbamoilcsoport, adott esetben kis szénatomszámú alkil-csoporttal szubsztituált karbamoil-csoport, tiokarbamoil-csoport, vagy morfolino-karbamoil-csoport.

Kimutattuk, hogy néhány, eddig le nem írt 6-szubsztituált-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on-vegyület erős, sokáig fennmaradó vérnyomáscsökkentő hatással, vértlemez-aggregációt inhibáló hatással és gyomorfekély-ellenes hatással rendelkezik.

R¹ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,

R² jelentése hidroxics csoport, fenil-(kis szénatomszámú)-alkoxi-csoport, aminocsoport, cianocsoport, merkaptocsoport, kis szénatomszámú alkil-tio-csoport, fenil-tio-csoport, szulfamoil-csoport, kis szénatomszámú alkil-szulfonil-amino csoport, kis szénatomszámú alkil-ureido-csoport, fenil-ureido-csoport, kis szénatomszámú alkil-tio-ureido-csoport, fenil-tio-ureido-csoport, kis szénatomszámú alkenoil-amino-csoport, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-amino-csoport, kis szénatomszámú alkoxi-tiokarbonil-tio-csoport, vagy 3-11 szénatomos ciklikus alkenoil-amino-csoport, mely utóbbi kis szénatomszámú alkoxics csoporttal, fenilcsoporttal, hidroxil-fenil-csoporttal vagy fenil-(kis szénatomszámú)-alkoxi-fenil-csoporttal lehet helyettesített, és

X jelentése oxigénatom vagy kénatom.

A fenti meghatározásban alkalmazott elnevezések az alábbiakat jelentik:

A „kis szénatomszámú” elnevezés 1-4 szénatomszámú csoportot jelent, ha másképp nem adjuk meg.

A „halogénatom” elnevezés brómatomot, klóratomot, jódatomot és fluoratomot jelent.

A „kis szénatomszámú alkil-tio-csoport” elnevezés alatt például metil-tio-csoportot, etil-tio-csoportot, propil-tio-csoportot, izopropil-tio-csoportot, butil-tio-csoportot és hasonlókat értünk.

A „kis szénatomszámú alkil-szulfonil-amino-csoport” elnevezés alatt például metil-amino-csoportot, etánszulfonil-amino-csoportot, propán-szulfonil-amino-csoportot, bután-szulfonil-amino-csoportot és hasonlókat értünk.

A „kis szénatomszámú alkil-ureido-csoport” elnevezés alatt például 3-metil-ureido-csoportot, 3-etil-ureido-csoportot, 3-propil-ureido-csoportot, 3-izopropil-ureido-csoportot és hasonlókat értünk.

A „fenil-ureido-csoport” elnevezés alatt 3-fenil-ureid-csoportot értünk.

A „kis szénatomszámú alkil-tio-ureid-csoport” elnevezés alatt például 3-metil-tio-ureid-csoportot, 3-etil-tio-ureid-csoportot, 3-izo-propil-tio-ureid-cso-

portot, 3-butil-tio-ureid-csoportot és hasonló csoportokat értünk.

A „kis szénatomszámú alkenoil-amino-csoport” elnevezés alatt például akrilil-amino-csoportot, metakrilil-amino-csoportot és hasonló csoportokat értünk.

A „kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-amino-csoport” elnevezés alatt például metoxi-karbonil-amino-csoportot, izopropoxi-karbonil-amino-csoportot, butoxi-karbonil-amino-csoportot és hasonló csoportokat értünk.

A „kis szénatomszámú alkoxi-tiokarbonil-tio-csoport” elnevezés alatt például metoxi-tiokarbonil-tio-csoportot, etoxi-tiokarbonil-tio-csoportot, izopropoxi-tiokarbonil-tio-csoportot, butoxi-tiokarbonil-tio-csoportot és hasonló csoportokat értünk.

Az „aciklusos alkenoil-amino-csoport” elnevezés alatt egyenes vagy elágazó szénláncú 1-15 szénatomos alkenoil-amino-csoportokat, mint például formil-amino-csoportot, acetyl-amino-csoportot, propinil-amino-csoportot, butiril-amino-csoportot, izobutiril-amino-csoportot, valeril-amino-csoportot, pivaloil-amino-csoportot, 2,3-dimetil-pentanil-amino-csoportot, dekanil-amino-csoportot, undekanil-amino-csoportot, tetradekanil-amino-csoportot és hasonló csoportokat értünk.

A „3-11 szénatomos ciklikus alkenoil-amino-csoport” elnevezés alatt például ciklopropán-karbonil-amino-csoportot, ciklobután-karbonil-amino-csoportot, ciklohexán-karbonil-amino-csoportot, norbornán-karbonil-amino-csoportot, adamantán-karbonil-amino-csoportot és hasonló csoportokat értünk.

A „kis szénatomszámú alkoxi-csoport” elnevezés alatt például metoxi-csoportot, etoxi-csoportot, propoxi-csoportot, izopropoxi-csoportot, butoxi-csoportot és hasonló csoportokat értünk.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyület alatt ennek lehetséges optikai és/vagy geometriai izomerjeit értjük, amelyek a benne található aszimmetrikus szénatom(ok) és/vagy kettős kötés(ek) miatt jöhetnek létre.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket az a) vagy b) eljárás-változat és kívánt esetben azokat követő fakultatív lépések szerint lehet előállítani, ahol az általános képletekben

R¹, R² és X jelentése a fent megadott,

R¹ jelentése halogénatom,

R² jelentése kis szénatomszámú alkil-szulfonil-csoport, kis szénatomszámú alkenoil-csoport, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, vagy 3-11 szénatomos ciklikus vagy 1-15 szénatomos aciklikus alkenoil-csoport, amely utóbbi kis szénatomszámú alkoxics csoporttal, fenilcsoporttal vagy fenil-(kis szénatomszámú)-alkoxi-fenil-csoporttal lehet szubsztituálva,

R² jelentése kis szénatomszámú alkil-ureido-csoport, fenil-ureido-csoport, kis szénatomszámú alkil-tio-ureido-csoport, vagy fenil-tio-ureido-csoport

R² jelentése cianocsoport, kis szénatomszámú alkil-tio-csoport, fenil-tio-csoport, vagy kis szénatomszámú alkoxi-tiokarbonil-tio-csoport,

R² jelentése fenil-(kis szénatomszámú)-alkoxi-csoport, vagy 1-15 szénatomos aciklusos alkenoil-amino-csoport, amely fenil-(kis szénatomszámú)-alkoxi-fenil-csoporttal szubsztituált,

R² jelentése hidroxics csoport, vagy 1-15 szénatomos aciklikus alkenoil-amino-csoport, amely hidroxil-fenil-csoporttal szubsztituált,

R_f^1 jelentése kis szénatomszámú alkoxi-tiokarbonil-tio-csoport,

R_f^2 jelentése kis szénatomszámú alkil-tio-csoport,

R_h^1 jelentése halogén-szulfonil-csoport,

R_f^2 jelentése fenil-(kis szénatomszámú-alkoxi-csoport, kis szénatomszámú alkil-szulfonil-amino-csoport, kis szénatomszámú alkenoil-amino-csoport, vagy ciklusos vagy aciklusos alkanoil-amino-csoport, amely 3–11 szénatomos ciklusos vagy 1–15 szénatomos aciklusos alkanoil-amino-csoport, mely utóbbi kis szénatomszámú alkoxicsoporthal, fenilcsoporttal vagy fenil-(kis szénatomszámú)-alkoxi-fenil-csoporttal lehet szubsztituált,

Z jelentése hidroxilcsoport vagy savmaradék-csoport, és

Y jelentése adott esetben karboxilcsoporttal szubsztituált kis szénatomszámú alkil-tio-csoport.

A „halogén-szulfonil-csoport” például klór-szulfonil-csoport, bróm-szulfonil-csoport, fluor-szulfonil-csoport, jód-szulfonil-csoport lehet.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott előnyös reakciókörülményeket az alábbiakban részletesen ismertetjük, de a szakirodalmi ismeretek alapján végrehajtott módosítások is beleértendők a találmány szerinti eljárásba.

a) Eljárás

Az (Ie) általános képletű vegyület a (II) általános képletű vegyület vagy sói és bázis reakciójával, majd a termék redukciójával állíthatjuk elő.

Az első lépésben alkalmazható bázis lehet például alkálifémhidroxid (mint például nátriumhidroxid, káliumhidroxid, stb.), alkáli-földfémhidroxid (mint például kalciumhidroxid, stb.), alkálifém-karbonát (mint például nátriumkarbonát, káliumkarbonát, stb.), alkálifém-hidrogén-karbonát (mint például nátriumhidrogén-karbonát, stb.), szerves sav sója (mint például nátrium-acetát, stb.) és hasonlóak.

A (II) általános képletű vegyület vagy sói bázissal való reakcióját előnyösen poláros oldószerben, mint például alkoholban (például metanolban, etanolban, propanolban, stb.), vízben, éterben (például dimetil-éterben, dietil-éterben, tetrahydro-furánban, dioxánban, stb.), aromás oldószerben (például benzolban, toluolban, xilolban, stb.) hajtjuk végre.

A kezdeti lépésben kapott termék a (IV) általános képletű vegyület vagy sója, ahol az általános képletben R^1 , R_f^1 jelentése a fent megadott, M jelentése alkálifém- vagy alkáli-földfémion.

A (IV) általános képletű vegyületet és sóját kívánt esetben izolálhatjuk és tisztíthatjuk, de izolálás nélkül is a második lépésbe vihetők.

A (IV) általános képletű vegyület redukcióját a szokásos módon, például redukálószer, mint például litium-borhidrid, nátriumborhidrid, káliumborhidrid, nátrium-ciano-borhidrid vagy litium-alumínium-hidrid stb. kémiai redukció, amelyben fémet (például cinket, vasat, rezt, stb.) és savat (például sósavat, kénsavat, stb.) vagy fémet (például nátriumot, litiumot, cinket stb.) és bázist (például ammóniát, nátriumhidroxidot stb.) alkalmazunk, vagy katalitikus redukció segítségével végezhetjük. A katalitikus redukciót általában szokásosan alkalmazott katalizátor, mint például Raney

nikkel, palládium, platina, ródiom, réz stb. alkalmazásával, előnyösen szobahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson szokásosan alkalmazott oldószerben végezzük.

A redukálószer alkalmazó redukcióban az eljárást szokásosan alkalmazott oldószerben, előnyösen poláros oldószerben, mint például vízben, alkoholban és hasonlóknak végezzük.

A reakciót hűtés közben vagy kissé magasabb hőmérsékleten végezzük.

b) Eljárás

Az (I') általános képletű vegyületeket az (If) általános képletű vegyület vagy sóik redukciójával állíthatjuk elő. A redukciót előnyösen az a) eljárásban leírt módszerrel végezzük.

Az a) eljárással kapott termékek közül az acil-amino vegyületeket kívánt esetben dezacilezzük és egy így kapott, vagy egy b) eljárással kapott (Ia) általános képletű vegyületet kívánt esetben

i) egy R_f^2 -Z általános képletű acilezőszerrel megacilezzük, az általános képletekben R_f^2 jelentése a fent megadott, Z jelentése hidroxicsoporthal vagy savmaradék-csoport.

Az eljárásban alkalmazott acilezőszer lehet például egy karbonsav, szulfonsav vagy ezek reaktív származéka.

Ilyen alkalmas reaktív karbonsav- vagy szulfonsav-származék lehet egy savhalogenid, mint például savklorid, savbromid stb., savanhidrid, mint például kevert savanhidrid, amelyet például foszforsavval, dialkilfoszforsavval, kénessavval, kénssavval, alkil-karbonáttal, alifás karbonsavval, aromás karbonsavval stb. képezünk, aktivált savamid, amelyet heteroxiklusos vegyülettel, mint például imidazollal, triazollal stb. aktiválunk, aktivált észter, mint például ciano-metil-észter, 2,4-dinitro-fenil-észter stb., és hasonló származékok.

Az acilezést előnyösen bázis jelenlétében, oldószerben, hűtés vagy melegítés közben a szokásosan alkalmazott úton végezzük.

Megfelelően alkalmazható bázisok lehetnek az aminok (például a trietil-amin, a piridin, a N,N-dimetil-anilin stb.), az alkálifém-hidroxidok (például a nátrium-hidroxid, a káliumhidroxid stb.), az alkálifém-karbonátok (például a nátriumkarbonát, a káliumkarbonát stb.) az alkáli-fém-hidrogénkarbonátok (például a nátriumhidrogénkarbonát stb.), a szerves savak sói (például a nátriumacetát stb.) és hasonló bázisok. Amennyiben az alkalmazott bázis folyékony halmazállapotú, ez egyben oldószerként is alkalmazható.

A reakcióban alkalmazható oldószer például lehet az acetonitril, a kloroform, a tetrahydrofurán, az etil-acetát, az N,N-dimetil-formamid, a dimetil-szulfoxid, vagy bármely más oldószer és oldószerkeverék, amely nem befolyásolja ellenkező irányban a reakciót.

Továbbá, amennyiben az acilezőszer szabad sav vagy sóformájú, a reakciót előnyösen szokásosan alkalmazott kondenzálószer, mint például karbodiimid-vegyület, ketiminvegyület, foszforvegyület jelenlétében végezzük.

ii) az (Ic) általános képletű vegyületet az (Ia) általános képletű vegyület és egy alkáli- vagy fenil-izocianát vagy -izotiocianát reakciójával állíthatjuk elő. A reakciót a szokásos módon végezzük és előnyösen az i) eljárásban leírt bázis jelenlétében hajtjuk végre melegítés közben. A reakciót általában az i) eljárásban leírt

oldószerben végezzük, vagy amennyiben az alkalmazott bázis folyadék, ezt is alkalmazhatjuk oldószerként.

iii) Az (Id) általános képletű vegyületet az (Ia) általános képletű vegyület és egy szerves vagy szervetlen salétromossav-származék (például amilnitrit, izoamilnitrit, nátriumnitrit stb.) reakciójával, majd a kapott diazóniumsó szubsztitúciós reakciójával állíthatjuk elő.

A diazóniumsó képzését elsőrendű aminokból indulva a szokásos módon végezzük, amelynek során az (Ia) általános képletű vegyületet salétromossavval vagy sójával reagáltatjuk ásványi sav (például sósav, kénsav, stb.) jelenlétében, hűtés közben vagy szobahőmérsékleten.

A reakcióban alkalmasan használható oldószer a víz, az ecetsav, a kloroform és hasonló. A kapott diazónium-vegyületet kívánt esetben izolálhatjuk és tisztíthatjuk, de izolálás nélkül is a következő reakciólépésbe vihetjük.

A diazóniumsó szubsztitúciós reakcióját a szokásosan alkalmazott módszerrel végezhetjük.

Például, amennyiben R_2^C helyén cianocsoportot tartalmazó vegyületet kívánunk előállítani, a diazóniumsót cianid-vegyülettel (például réz(I) cianiddal, nikkelcianiddal stb.) reagáltatjuk. Amennyiben kis szénatomszámú alkil-tio-vegyületet, fenil-tio-vegyületet vagy kis szénatomszámú alkoxi-tiokarbonil-tio-vegyületet kívánunk előállítani, amelyben az R_2^C csoport jelentése ezen csoportok valamelyike, a diazóniumsót a megfelelő tiol-vegyülettel reagáltatjuk sav vagy bázis jelenlétében.

A szubsztitúciós reakciót kívánt esetben semlegesítés után hajtjuk végre. A semlegesítést az i) eljárásban leírt alkálifém-karbonát- vagy alkálifém-hidrogén-karbonát bázisokkal végezhetjük. A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású, és a reakciót hűtés vagy melegítés közben hajtjuk végre. Az alkalmazott oldószer megegyezik a kezdeti lépésben leírt oldószerrel.

Az (Iw) általános képletű vegyületet az (Ik) általános képletű vegyület szolvólízise segítségével állíthatjuk elő.

Ezt követően kívánt esetben előállíthatjuk az (Im) általános képletű vegyületet, az (Iw) általános képletű vegyület alkilezőszerrel végrehajtott reakciójával.

Megfelelő alkilezőszer lehet például egy kis szénatomszámú alkilhalogenid, mint például alkil-klorid (például propil-klorid, butil-klorid, stb.), kis szénatomszámú alkil-bromid (például metil-bromid, etil-bromid, propil-bromid, stb.), kis szénatomszámú alkil-jodid (például metil-jodid, etil-jodid, propil-jodid, stb.) kis szénatomszámú alkil-szulfát (például dimetil-szulfát, dietil-szulfát, stb.), kis szénatomszámú alkán-szulfonát (például metil-mezilát, etil-mezilát, stb.), kis szénatomszámú alkil-tozilát (például metil-tozilát, etil-tizilát, stb.) és hasonló.

A reakciót általában például alkoholban (például metanolban, etanolban, propanolban, stb.), előnyösen bázis, mint például alkálifém-hidroxid (például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, stb.), alkálifém-alkoxid (például nátrium-metoxid, kálium-metoxid, stb.) alkálifém-hidrid (például nátrium-hidrid, kálium-hidrid, stb.) és hasonló jelenlétében, szobahőmérsékleten vagy melegítés közben hajtjuk végre.

Egy keletkezett diazóniumsót $CuHg_2$ jelenlétében kéndioxiddal (III) általános képletű vegyületté alakíthatunk.

Az (In) általános képletű vegyületet a (III) általá-

nos képletű vegyület és ammónia reakciójával állíthatjuk elő.

5 A reakciót általában víz, alkohol (mint például metanol, etanol, izopropil-alkohol, stb.) és hasonló oldószerekben, szobahőmérsékleten vagy melegítés közben végezzük.

10 A reakciót hűtés vagy melegítés közben, szokásos, a reakciót ellenkező irányba nem befolyásoló oldószerben hajthatjuk végre. Ilyen oldószer lehet például a víz, alkohol, diklór-metán, kloroform és hasonló.

15 Az (Ij) általános képletű vegyületet az (Ii) általános képletű vegyület védőcsoportjának eltávolításával állíthatjuk elő. A védőcsoport eltávolítását hidrogenolízis segítségével végezhetjük.

20 A fenil-(kis szénatomszámú alkil)-csoportot előnyösen sav jelenlétében végzett hidrolízissel vagy redukcióval távolíthatjuk el. A redukciót az a) eljárás módszere szerint végezhetjük, különösen előnyösen katalitikus redukciót alkalmazhatunk.

25 A hidrolízisben alkalmazható sav lehet hidrogén-halogenid (például hidrogén-jodid, hidrogén-bromid, stb.), bór-tri-halogenid (például bór-tribromid, bór-triklorid, stb.) és hasonló ágens.

30 A reakciót hűtés vagy melegítés közben, szokásos, a reakciót ellenkező irányba nem befolyásoló oldószerben hajthatjuk végre. Ilyen oldószer lehet például a víz, alkohol, diklór-metán, kloroform és hasonló.

35 Az (Ih) általános képletű vegyületeket az (Ig) általános képletű vegyületek és halogénezőszerek reakciójával állíthatjuk elő. Megfelelően alkalmazható halogénezőszerek lehet a klór, bróm, jód, N-bróm-szukcinimid N-klór-szukcinimid és hasonló. A reakciót általában az i) eljárásban leírt szokásos oldószerben végezhetjük.

40 A fenti, találmány szerinti eljárásokban alkalmazott kiindulási anyagok ismert vagy új vegyületek. Az új vegyületek a példákban leírt módszerekkel vagy ezek kémiai ekvivalens módszerekkel állíthatók elő.

45 A találmány szerinti módon előállított (I) általános képletű vegyületek a szokásos módszerekkel, például extrakcióval, lecsapással, frakcionált kromatográfiával frakcionált kristályosítással, átkristályosítással és hasonló módszerekkel izolálhatók és tisztíthatók.

50 Amennyiben a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyület optikai izomerek keveréke, kívánt esetben optikaicsolást végezhetünk a szokásosan alkalmazott módszerek segítségével.

55 Az alábbiakban leírt magas vérnyomás ellenes hatás, vérlemez-aggregációt inhibáló hatás és gyomorfekély-ellenes hatás tesztvizsgálatokkal állapítható meg, az eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek magas vérnyomás ellenes, vérlemez-aggregációt gátló és gyomorfekély-ellenes hatású anyagok és magas vérnyomás, trombózis és gyomorfekély kezelésére alkalmasak állatok és emberek esetében.

60 A tesztvizsgálat

Ötletes, hím Wister patkányok egyik vesejét érzéstelenítés közben eltávolítjuk.

Dezoxi-kortikoszteron-acetátot (30 mg/kg) szuszpendálunk földimogyoró olajban és kétszer egy héten szubkután injekció formájában adagoljuk. Az ivóvizet 1%-os sóoldatra cseréljük. 5–7 héttel az operáció után 150–200 Hg mm átlagos vérnyomású állatokat alkalmazunk a kísérletben. A vizsgált vegyületet orálisan adagoljuk. A vérnyomást a combartériánál mérjük nyomásátalakító segítségével és az átlagos artériás vérnyomásértéket elektromosan integrálva regisztrál-

juk.

A tesztvizsgálat eredményei

Az alábbi táblázatban bemutatjuk a vérnyomás maximális csökkenésének átlagértékeit (Hg mm).

Vizsgált vegyület (Példaszám)	Dózis	Max. hatás %
1-(3)	a	48,9
	b	19,2
6	a	43,1
	b	6,6
24-(4)	a	54,5
25-(3)	b	28,6
24-(10)	b	41,1
25-(9)		

a) A vizsgált vegyületet orálisan 0,1 mg/kg dózisban alkalmaztuk.

b) A vizsgált vegyületet orálisan 1 mg/kg dózisban alkalmaztuk.

Ezen túlmenően a fent említett magas vérnyomás ellenes hatást ezeknek a vegyületeknek az esetében több, mint hat órán keresztül észleltük.

B tesztvizsgálat

Nyúlvérből vértestben gazdag, $6,5-7,5 \times 10^8$ vértest/ml koncentrációjú plazmát preparálunk, 200 mikroliter vértestben gazdag plazmához 5 mikroliter (1 mmólos) kalciumkloridot és 50 mikroliter 5 mmólos, 120 mmól nátriumkloridot tartalmazó pH 7,4 értékű trisz-acetátoldatot, majd egy vizsgált vegyületet adunk és 2 percig 37°C -on keverjük. Az oldathoz 5 mikroliter adenosin-difoszfátot (2,5 mikromólos) vagy kollagént (2,5 mg/mikroliter) adunk mint aggregációs induktort. Az aggregációt aggregométerrel (NKK HEMA TRACER 1) mérjük. Az ID_{50} értékeket a 2. Táblázatban adjuk meg.

B tesztvizsgálat eredményei

Vizsgált vegyület	ID_{50} ADP	(Mól) Kollagén
1-(3) (A) képlet	$6,2 \times 10^{-7}$	$2,2 \times 10^{-7}$
6 (B) képlet	$7,4 \times 10^{-7}$	$4,1 \times 10^{-7}$
24-(4), 25-(3), (C) képlet	$3,8 \times 10^{-7}$	$6,9 \times 10^{-8}$
24-(10), 25-(9) (D) képlet	$3,4 \times 10^{-8}$	$3,1 \times 10^{-9}$

C tesztvizsgálat

Öt 7 hetes és körülbelül 200 g súlyú, hím Sprague-Dawley patkányt alkalmazunk csoportonként a gyomorfekélyvizsgálatban, miután 24 óráig éhezettük őket.

A vizsgált vegyületet 0,1%-os vizes metil-cellulóz-oldatban szuszpendáljuk és a szuszpenziót (5ml/kg) orálisan adagoljuk minden egyes patkánynak.

A kontroll csoport állatnak 0,1%-os vizes metil-cellulóz-oldatot (5ml/kg) adagolunk ugyanezen az úton.

A vizsgált vegyülettel való kezelés után 30 perccel

abszolút etanolt (5ml/kg) adagolunk orálisan az állatoknak. Egy órával később az állatot megöljük és gyomrukát eltávolítjuk. A gyomorfekély területét mérjük minden állat esetében. A gyógyszerrel kezelt és a kontroll csoport átlagos fekélyterületé (mm^2) hasonlítjuk össze.

C tesztvizsgálat eredményei

Vizsgált vegyület	Dózis (mg/kg)	Max. hatás (%)
23-(3), (E) képlet	32	87,0

15 Fenti tesztvizsgálatok azt mutatják, hogy a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek magas vérnyomás ellenes, trombózisellenes és gyomorfekélyellenes gyógyszerként alkalmazhatók.

20 A hatóanyagot általában 0,01 mg/kg–500 mg/kg dózisban, napi 1–4 alkalommal tablettá, granulátum, por, kapszula, szirup, injekció, kúp és hasonló formában adagolhatjuk. De kívánt esetben a beteg súlyától és állapotától vagy az adagolás módjától függően a fenti dózisonál nagyobb vagy kisebb dózis is alkalmazható.

25 A gyógyszerészeti készítményt a szokásos módszerekkel állíthatjuk elő.

Az alábbi példákban részletesen ismertetjük a találmány szerinti eljárást.

30 1 példa

35 (1) 1 g tioszemikarbazid és 0,1 ml ecetsav 15 ml metanol és 3 ml víz elegyében készült keverékéhez 1,87 g 4'-acet-amido-2-(hidroximino)-propiofenont adunk és az elegyet keverés közben 39 óráig 100°C -on melegítjük. Ezután lehűtjük és a kiváló csapadékot leszűrjük, metanollal mossuk és megszáritjuk, 1,7 g 4'-acetamido-2-(hidroximino)-propiofenon-tioszemikarbazont kapunk.

40 NMR(DMSO- d_6 , $^\circ\text{C}$): 2,08(3H,s), 2,17(3H,s), 7,18(2H,d,J=8Hz), 7,73(2H,d,J=8Hz), 8,13(1H,széles s.), 8,63(2H,széles s.), 9,10(széles s.) (1H), 10,23(széles s.) (1H), 11,69(s) (1H), 12,26(s) (1H)

45 (2) 34,74 g, (1) szerint előállított vegyületet és 35,88 g káliumkarbonátot 330 ml vízben elegyítünk és a reakcióelegyet 3 óráig keverés közben, visszafolyás mellett forraljuk. Ezután lehűtjük és szobahőmérsékleten 20,6 g nátrium-klór-acetátot adunk az elegyhez, majd 2 óráig keverjük. A vizes oldatot kloroformmal mossuk, sósavval megsavanyítjuk és éjjelen át hűtőszekrényben állni hagyjuk. A kivált csapadékot leszűrjük, vízzel mosuk és megszáritjuk. 16,7 g 6-(4-acetamido-fenil)-3-(karboxi-metil-tio)-5-metil-1,2,4-triazint kapunk.

50 NMR(DMSO- D_6 , $^\circ\text{C}$): 2,10(3H,s), kb. 2,5(3H,s) 3,96(2H,s) 7,58(2H,d,J=8Hz) 7,77(2H,d,J=8Hz) 10,35(1H,s).

60 (3) a (2) szerint kapott termék 10,61 g-ját 41 ml 10%-os vizes káliumhidroxiddal és 45 ml metanollal

elegyítjük és a keveréket 2 óráig keverés közben 60°C-on melegítjük. Az oldathoz jeges hűtés közben ezután adagonként 1,64 g nátriumborhidridet adunk és 1 óráig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet 10%-os sósavval reagáltatjuk, hogy a felesleg nátriumborhidridet elbontsuk, majd kis térfogatra betöményítjük. A kapott csapadékot leszűrjük és vízzel mossuk, majd megszáritjuk. 6,12 g 6-(4-acetamidofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.

o.p.: 272–273°C (60%-os etanolból átkristályosítva)

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,22(3H,d,J=7Hz), 2,08(3H,s), 4,64(1H,m), 7,43(1H,széles s), 7,68(4H,s), 9,96(1H,d,J=2Hz), 10,10(1H,s).

Elemanalízis a $C_{12}H_{14}N_4O_2 \cdot H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 54,54, H: 6,10, N: 21,20;
mért: C: 54,87, H: 6,00, N: 21,45:

(4) A fenti (3) szerint kapott termék 3,35 g-ját és 33 ml 100%-os hidrazinhidráttal 2 óráig keverés közben 120°C-on melegítünk, majd éjjelen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A kivált csapadékot leszűrjük, metanollal mossuk és megszáritjuk. A szűrletet bepároljuk és a maradékot etanollal eldolgozzuk, így egy második kristályos frakciót kapunk. Az egyesített nyersterméket 60%-os vizes etanolból átkristályosítjuk. 1,61 g 6-(4-amino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,16(3H,d,J=7Hz), 4,52(1H,d,q,J=3,5,7Hz), 5,41(2H,s), 6,58(2H,d,J=8Hz), 7,25(1H,széles s), 7,42(2H,d,J=8Hz), 9,67(1H,d,J=2Hz).

Elemanalízis a $C_{10}H_{12}N_4O$ képlet alapján:
számított: C: 58,81, H: 5,92, N: 27,44;
mért: C: 58,64, H: 5,96, N: 27,33.

2. példa

(1) 70,75 g 3'-acetamido-4'-klór-2-(hidroximino)-propiofenont reagáltatunk 28,4 g tioszemikarbaziddal az 1-(1) példa eljárása szerint és 84,36 g 3'-acetamido-4'-klór-2-(hidroximino)-propiofenon-tioszemikarbazont állítunk elő.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2,13(3H,s), 2,17(3H,s), 7,03(1H,d,d,J=2,8Hz), 7,63(1H,d,J=8Hz), 7,65(1H,d,J=2Hz), 7,95–8,26(1H,m), 8,43–8,90(2H,m), 9,53(1H,m), 11,74(1H,s).

(2) 84,36 g, a 2-(1) példában előállított vegyület, 84,36 g nátriumkarbonát, 500 ml víz és 250 ml metanol elegyét keverés közben, 2 óráig, visszafolyás mellett forraljuk. Ezután 1000 ml vizet adunk hozzá, keverés közben, majd 82,2 g metiljodidot csepegtetünk az elegybe szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 30 percig keverjük és a kivált csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk és megszáritjuk. 64,13 g 6-(3-acetamidofenil)-5-metil-3-(metil-tio)-1,2,4-triazint kapunk.

NMR($CDCl_3$, δ): 2,27(3H,s), 2,61(3H,s), 2,70(3H,s), 7,26–7,64(2H,m),

7,68–7,95(1H,m), 8,56–8,67(1H,m).

5

(3) 56,6 g, 2-(2) példában kapott vegyületet az 1-(1) példa eljárása szerint kezelünk és 38,68 g 6-(3-acetamido-4-klór-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.

o.p.: 251–253°C (vizes etanolból átkristályosítva)

10

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,21(3H,d,J=8Hz), 2,11(3H,s), 4,58(1H,d,q,J=3,7Hz), 7,47(3H,s), 8,06–8,19(1H,m), 9,45–9,56(1H,m), 10,03–10,18(1H,m).

15

Elemanalízis a $C_{12}H_{13}ClN_4O_2$ képlet alapján:
számított: C: 51,34, H: 4,67, N: 19,96;
mért: C: 51,36, H: 4,67, N: 19,86.

3. példa

20

(1) 25,8 g 2'-hidroxipropiofenon, 21,8 g benzilklorid, 2,6 g nátriumjodid, 23,8 g káliumkarbonát és 260 ml száraz dimetilformamid elegyét 23 óráig keverés közben 80°C-on melegítjük. Az elegyet lehűtjük és leszűrjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot éterrel extraháljuk és az extraktumot vízzel, 1 n vizes nátriumhidroxiddal, vízzel, 10%-os sósavval, vizes nátriumhidrogénkarbonáttal, majd vizes nátriumkloriddal mossuk, megszáritjuk és szárazra pároljuk. 37,9 g 2'-benziloxipropiofenont kapunk (olajos anyagként).

IR(film): 1670 cm^{-1} .

30

NMR(CCl_4 , δ): 1,06(3H,t,J=7Hz), 2,88(q,2H,J=7Hz), 5,08(2H,s), 6,95(2H,m), 7,30(1H,m, 5H,s), 7,60(1H,d,d,J=8Hz,2Hz).

35

(2) 37,8 3-(1) példában előállított anyag 120 ml száraz dietiléterben készült oldatába hűtés közben sósavgázt buborékolatunk és 22,2 g izoamilnitritet adagolunk cseppenként 20 perc alatt az elegybe. A reakcióelegyet további 2 óráig keverjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot dietiléter- és hexán elegyében oldjuk és az oldatot 1 n vizes nátriumhidroxiddal extraháljuk és az extraktumot 10%-os sósavval megsavanyítjuk. Ezután az oldatot kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, megszáritjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot hexánból átkristályosítjuk és 33,1 g 2'-benziloxi-2-(hidroximino)-propiofenont kapunk.

o.p.: 78–80°C (izopropiléter-hexán-oldószerkelegyből átkristályosítva)

IR(Nujol): 3230, 1690, 1600 cm^{-1} .

50

NMR($CDCl_3$, δ): 1,94(3H,s), 4,89(2H,s), 6,9(3H,m), 7,23(5H,s), 7,35(1H,m), 8,55(1H,széles s).

55

(3) 32,3 g, a 3-(2) példában előállított anyagot 12,0 g tioszemikarbazidot, 130 ml metanolt és 1 ml tömény sósavat 4,5 óráig, keverés közben visszafolyás mellett forralunk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, a kivált kristályos anyagot leszűrjük, metanollal mossuk és megszáritjuk. 36,37 g 2'-benziloxi-2-(hidroximino)-propiofenon-tioszemikarbazont kapunk.

o.p.: 212–213°C (bomlik).

60

(4) 10,0 g, 3-(3) példában előállított terméket a 2-(2) példa eljárása szerint feldolgozunk és 4,35 g 6-(2-benziloxi-fenil)-5-metil-3-(metil-tio)-1,2,4-triazint kapunk.
IR(film): 3070, 3030, 2970, 2920, 2860, 1600, 1580, 1495 cm^{-1} .

NMR(CDCl_3 , δ): 2,36(3H,s), 2,70(3H,s), 5,07(2H,s), 7,0–7,6(9H,m).

(5) 4,3 g, a 3-(4) példában előállított terméket az 1-(3) példa eljárása szerint feldolgozunk és 4,07 g 6-(2-benziloxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-(2H)-ont kapunk.

o.p.: 200–203°C (dimetilformamid-etanol-oldószer-elegyből átkristályosítva).
IR: 3220, 3080, 1695 cm^{-1} .

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1,07(3H,d,J=8Hz), 4,55(1H,m), 5,20(2H,s), 7,0–7,7(10H,m), 8,92(1H,s).

Elemanilízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ képlet alapján:
számított: C, 69,13; H, 5,80; N, 14,23;
mért: C, 68,90; H, 5,83; N, 14,13

(6) 3,1 g 3-(5) példában előállított terméket 50 ml ecetsavban oldunk és 10%-os aktív szénre felvitt palládium katalizátort adunk hozzá (3,1 g). Az elegyet 2,5 atmoszféra nyomás mellett, szobahőmérsékleten, 8,5 óráig hidrogén-atmoszférában keverjük, majd leszűrjük. A szerületet vákuumban szárazra pároljuk és 1,37 g 6-(2-hidroxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.

o.p.: 257–261°C (dimetilformamid-etanol-oldószer-elegyből átkristályosítva).
IR(Nujol): 3210, 3090, 1700 cm^{-1} .

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1,25(3H,d,J=7,5Hz), 4,75(1H,m), 6,90(2H,m), 7,2–7,6(3H,m), 10,13(1H,széles s), 11,53(1H,s).

Elemanilízis a $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ képlet alapján:
számított: C, 58,53; H, 5,40; N, 20,48
mért: C, 58,33; H, 5,13; N, 20,49.

4. példa

2,07 g 6-(4-amino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on 90 ml piridinben készült oldatához jeges hűtés közben részletekben hozzáadunk 1,76 g butánsavanhidridet és az elegyet 4 óráig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban betöményítjük a maradékot híg sósavval hígítjuk és a kapott kristályos anyagot leszűrjük, vízzel mossuk, megszáritjuk és 50%-os vizes etanolból átkristályosítjuk. 2,15 g 6-(4-(butiril-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.
o.p.: 232–234°C

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 0,92(3H,t,J=7Hz), 1,21(3H,d,J=7Hz), 1,64(2H,szextett,J=7Hz), 2,34(2H,t,J=7Hz), 4,64(1H,d,q,J=3,5,7Hz), 7,40(1H,széles s), 7,68(4H,s), 9,8–10,1(2H,m).

5. példa

1,53 g 6-(4-amino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-

triazin-3(2H)-on és 1,53 g N,N-dimetil-anilin 23 ml dimetilformamidben készült oldatához keverés és jeges hűtés közben 10 perc alatt becsepegtetjük 2,83 g tetradekanoil-klorid 25 ml dimetilformamidben készült oldatát.

A beadagolás után az elegyet 1,5 óráig szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk. A maradékhoz 10%-os sósavat adunk és a kiváló kristályos anyagot leszűrjük, vízzel mossuk és megszáritjuk. 3,82 g 6-(4-(tetradekanoil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.

o.p.: 206–209°C (etanolból átkristályosítva).
IR(Nujol): 3300, 3200, 3100, 1725, 1660 cm^{-1} .

15 NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 0,84(3H,t,J=5Hz), 1,0–2,0(25H,m), 2,31(2H,t,J=6Hz), 4,59(1H,d,q,J=3,7Hz), 7,35(1H,s), 7,61(4H,s), 9,89(2H,s)

20 Elemanalízis a $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$ képlet alapján:
számított: C, 69,53; H, 9,24; N, 13,51
mért: C, 69,25; H, 9,23; N, 12,67

6. példa

25 1,5 g 6-(4-amino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on 0,48 g metil-izocianát és 40 ml piridin elegyét 4,5 óráig szobahőmérsékleten keverjük, majd 5 ml etanolt adunk hozzá. Az oldószeret ezután vákuumban ledesztilláljuk és az olajos maradékhoz 10 %-os sósavat adunk. A kapott kristályos anyagot leszűrjük, vízzel mossuk, megszáritjuk és vizes dimetilformamidből átkristályosítjuk. 1,43 g 6-(4-(3-metil-ureido)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.
o.p.: 145–150°C (bomlik)

35 NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1,22(3H,d,J=6,4Hz), 2,69(3H,d,J=4,4Hz), 4,63(1H,d,q,J=3,6,4Hz), 6,10(1H,q,J=4,4Hz), 7,35(1H,széles s), 7,45(2H,d,J=9,6Hz), 7,66(2H,d,J=9,6Hz), 8,69(1H,s), 9,90(1H,széles s)

40

7. példa

45 1,5 g 6-(4-amino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,3,4-triazin-3(2H)-ont reagáltatunk 0,88 ml fenil-izocianáttal a 6. példa eljárása szerint és 1,26 g 6-(4-(3-fenil-ureido)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont állítunk elő.
o.p.: 140°, (bomlik, vizes dimetilformamidből átkristályosítva)

50 NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1,22(3H,d,J=7Hz), 4,64(1H,d,q,J=3,7Hz), 6,8–7,9(10H,m), 8,70(1H,s), 8,84(1H,s), 9,92(1H,széles s).

8. példa

60 3 g 6-(4-amino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on, 1,8 ml fenil-izotiocianát 30 ml dimetilformamidben készült oldatát 6 óráig szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékhoz vizet adunk és a kapott kristályos any-

got leszűrjük, vízzel mossuk és megszáritjuk. 5,32 g 6-(4-(3-fenil-tio-ureido)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.
IR(Nujol): 3200, 3080, 1700, 1680 cm^{-1} .

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,22(3H,d,J=6,4Hz), 4,66(1H,m), 7,0–8,0(10H,m), 9,87(3H,széles m).

9. példa

2 g 6-(4-amino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on és 0,788 g metil-izotiocianát 20 ml dimetilformamidban készült oldatát keverés közben 4 óráig 110°C-on melegítjük, majd a 8. példa eljárása szerint a reakcióelegyet feldolgozzuk. 2,7 g 6-(4-(3-metil-tio-ureido)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.
IR(Nujol): 3215, 3060, 1680, 1670 cm^{-1} .

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,21(3H,d,J=6,6Hz), 2,53(3H,d,J=2Hz), 4,63(1H,d,q,J=2,6,6Hz), 7,1–8,1(6H,m), 9,68(1H,széles s), 9,91(1H,széles s)

10. példa

0,7 ml hangyasavhoz keverés és jeges hűtés közben 1,4 ml ecetsavanhidridet adunk és az elegyet 15 percig 50°C-on keverjük. Ezt az oldatot jeges hűtés és keverés közben hozzáadjuk 2,28 g 6-(4-amino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on 6 ml hangyasavban készült oldatához. A reakcióelegyet 50 percig jeges hűtés mellett keverjük, majd vízre öntjük és a kiváló csapadékot leszűrjük, majd vízzel mossuk. A szilárd anyagot dimetilszulfoxidból átkristályosítjuk és 1,36 g 6-(4-(formil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.
o.p.: 258–263°C (bomlik)

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,24(3H,d,J=6,6Hz), 4,64(1H,d,q,J=3,6,6Hz), 7,39(1H,széles s), 7,62(4H,s), 8,29(1H,széles s), 8,81(1H,d,J=10,2Hz), 9,92(1H,széles s), 10,15(1H,d,J=10,2Hz), 10,23(1H,széles s)

Elemanalízis a $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ képlet alapján:
számított: C: 56,89, H: 5,21
mért: C: 56,68, H: 5,32

11. példa

0,5 g 6-(4-acetamido-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on és 0,41 g N-klór-szukcinimid 7 ml dimetilformamidban készült oldatát 3 óráig 40°C-on keverjük, majd vízre öntjük. A kapott kristályos anyagot leszűrjük, vízzel mossuk és megszáritjuk. 0,331 g 6-(3-klór-4-acetamido-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.
o.p.: 250–252°C (metanolból átkristályosítva)

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,22(3H,d,J=6,2Hz), 2,13(3H,s), 4,65(1H,m), 7,47(1H,széles s), 7,60(1H,d,d,J=2,8Hz), 7,80(1H,d,J=2Hz), 7,86(1H,d,J=8Hz), 9,49(1H,széles s), 10,04(1H,széles s).

12. példa

0,2 g 6-(4-amino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on, 0,135 g N-klór-szukcinimid és 3 ml dimetilformamid elegyét egy óráig jeges hűtés mellett keverjük, majd a reakcióelegyet vízbe öntjük és kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot kloroformból átkristályosítjuk. 0,02 g 6-(4-amino-3-klór-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.
o.p.: 229–231°C (metanolból átkristályosítva)

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,16(3H,d,J=6,6Hz), 4,52(1H,m), 5,64(2H,s), 6,77(1H,d,J=8Hz), 7,25(1H,széles s), 7,38(1H,d,d,J=2,8Hz), 7,53(1H,d,J=2Hz), 9,73(1H,széles s).

13. példa

5 g 6-(4-amino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont reagáltatunk 4,36 g N-bróm-szukcinimiddal a 12. példa szerinti eljárásnak megfelelően és 5,76 g 6-(4-amino-3-bróm-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont állítunk elő.
o.p.: 222–224°C (etanolból átkristályosítva)

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,16(3H,d,J=6,6Hz), 4,53(1H,m), 5,62(2H,s), 6,77(1H,d,J=8Hz), 7,27(1H,széles s), 7,43(1H,d,d,J=2,8Hz), 7,67(1H,d,J=2Hz), 9,76(1H,széles s).

14. példa

1,5 g a 3-(1)-3-(5) példák eljárása szerint előállított 6-(4-benziloxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont oldunk 36 ml ecetsavban és atmoszférikus nyomáson, szobahőmérsékleten 1,6 g 5%-os aktív szénre felvitt palládium katalizátor felhasználásával hidrogenolízist végzünk. Az elvi mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékhoz vizet adunk és a kivált csapadékot leszűrjük, 90%-os etanolból átkristályosítjuk. 0,42 g 6-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.
o.p.: 256–259°C

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,193H,d,J=7,2Hz), 4,57(1H,d,q,J=3,8Hz), 6,80(2H,d,J=8,4Hz), 7,31(1H,széles s), 7,56(2H,d,J=8,4Hz), 9,6–9,8(2H,m).

Elemanalízis a $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ képlet alapján:
számított: C: 58,53; H: 5,40; N: 20,48
mért: C: 58,41, H: 5,28; N: 20,50

15. példa

A 14. példa eljárása szerint 3,63 kg 6-(4-(4-benziloxi-fenil)-acetamido-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont feldolgozunk és 2,27 g 6-(4-(4-hidroxi-fenil)-acetamido-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont állítunk elő.
IR(Nujol): 3230, 3180, 3090, 1690, 1660 cm^{-1} .

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,20(3H,d,J=6,2Hz), 3,53(2H,s), 4,61(1H,m), 6,70(2H,d,J=

8,2Hz), 7,14(2H,d,J=8,2Hz),
7,36(1H,széles s), 7,63(4H,s)
9,21(1H,s), 9,90(1H,széles s)
10,16(1H,széles s).

16. példa

34,75 g 6-(3-acetamido-4-klór-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont és 100 ml 100%-os hidrazin-hidráttal 3 óráig 100°C-on melegítünk, majd a reakcióelegyet lehűtjük és a kapott kristályos anyagot leszűrjük. A csapadékot vizes metanollal mossuk és 28,04 g 6-(3-amino-4-klór-fenil)-5-metil-4,5-diklór-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.
o.p.: 226–228,5°C (vizes etanolból átkristályosítva)

NMR(DMSO-d₆,δ): 1,18(3H,d,J=6,5Hz), 4,52(1H,d,q,J=3, 6,5Hz), 5,27–5,60(2H,m), 6,88(1H,d,dJ=2, 8,4Hz), 7,22(1H,d,J=2Hz), 7,24(1H,d,J=8,4Hz), 7,30–7,49(1H,m), 9,92–10,07(1H,m).

Elemanalízis a C₁₀H₁₁C₁N₄O képlet alapján:
számított: C: 50,32; H: 4,65; N: 23,47
mért: C: 50,46; H: 4,55; N: 23,59.

17. példa

0,388 g 6-(4-acetamido-3-klór-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont a 16. példa eljárása szerint feldolgozunk és 0,21 g 6-(4-amino-3-klór-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont állítunk elő.
o.p.: 229–231°C (metanolból átkristályosítva)

NMR(DMSO-d₆,δ): 1,16(3H,d,J=6,6Hz), 4,52(1H,m), 5,64(2H,s), 6,77(1H,d,J=8Hz), 7,25(1H,széles s), 7,38(1H,d,dJ=2, 8Hz), 7,35(1H,d,J=2Hz), 9,973(1H,széles s)

18. példa

(1) 11,18 g 6-(4-amino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on, 12 ml tömény sósav és 48 ml víz elegyéhez hűtés és keverés közben hozzásepegtetjük 3,97 g nátriumnitrít 12 ml vízben készült oldatát és a reakcióelegyet cseppenként hozzáadtuk 10,62 g kálium-O-etil-ditiokarbonát 13 ml vízben készült oldatához, miközben az elegyet keverjük és a hőmérsékletet 40–45°C között tartjuk. A beadagolás kb. 1 óra időtartama után a reakcióelegyet további 1,5 óráig keverjük ugyanezen a hőmérsékleten, majd diklórmétánnal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, 1 n vizes nátriumhidroxiddal, majd vízzel mossuk, megszáritjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot szilikagél (130 g) kloroform-metanol (20:1) eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk és 7,0 g 6-(4-(etoxi-tiokarbonil-tio)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.

NMR(DMSO-d₆,δ): 1,34(3H,t,J=6Hz), 1,42(3H,d,J=6Hz), 4,64(2H,q,J=7Hz), 4,63(2H,q,J=7Hz), 4,74(1H,d,q,J=3, 7Hz), 6,85–7,16(1H,m), 7,50(2H,d,J=9Hz), 7,74(2H,d,J=9Hz), 8,80–9,13(1H,m).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

(2) 6,5 g, 18-(1) példában előállított anyag 2,66 káliumhidroxid és 50 ml metanol elegyét szobahőmérsékleten keverjük 30 percig, majd az oldószert vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot etilacetáttal és metanollal mossuk, majd vízben oldjuk. Az oldatot aktív szénnel kezeljük, ecetsavval megsavanyítjuk és a kapott kristályos anyagot leszűrjük. A szilárd anyagot vízzel mossuk, megszáritjuk és 3,31 g 6-(4-merkaptó-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.
o.p.: 202–204°C (70%-os vizes etanolból átkristályosítva)

NMR(DMSO-d₆,δ): 1,18(3H,d,J=6,5Hz), 4,62(1H,d,q,J=3,5, 6,5Hz), 5,40–5,75(1H,m), 7,17–7,90(1H,m), 7,33(2H,d,J=8Hz), 7,63(2H,d,J=8Hz), 9,87–10,16(1H,m)

Elemanalízis a C₁₀H₁₁N₃OS képlet alapján:
számított: C: 54,38; H: 5,01; N: 18,99
mért: C: 54,33; H: 4,83; N: 19,14.

(3) 0,64 g, 18-(2) példában előállított vegyület, 0,5 ml telített vizes nátriumkarbonát-oldat, 3 ml metanol és 6 ml víz elegyéhez keverés közben 0,57 ml metiljodidot csepegtetünk és az elegyet további 30 percig keverjük. Ezután a kivált kristályos anyagot leszűrjük, vizes etanolból átkristályosítjuk és 0,48 g 6-(4-(metil-tio)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.
o.p.: 210–211°C

NMR(DMSO-d₆,δ): 1,20(3H,d,J=7Hz), 2,48(3H,s), 4,62(1H,d,q,J=3, 7Hz), 7,24(2H,d,J=9Hz), 7,25–7,54(1H,m), 7,65(2H,d,J=9Hz), 9,88–10,07(1H,m).

Elemanalízis a C₁₁H₁₃N₃OS képlet alapján:
számított: C: 56,15; H: 5,57; N: 17,86
mért: C: 55,99; H: 5,41; N: 17,95

19. példa

A 18-(1) példában leírt eljárás szerint 1 g 6-(4-amino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-onból diazóniumsóit tartalmazó vizes oldatot készítünk. Az oldatot 80°C-on keverés közben hozzásepegtetjük 1,04 g tiofenol, 0,45 g nátriumhidroxid és 5 ml víz elegyéhez és a reakcióelegyet további 15 percig visszafolyás mellett forraljuk. Ezután lehűtjük és a csapadékot leszűrjük. A szilárd anyagot kloroform- és metanol elegyében oldjuk és az oldatot vizes nátriumhidroxiddal, vízzel mossuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot szilikagél (30g), etilacetát-eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk és 0,46 g 6-(4-(fenil-tio)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.

NMR(DMSO-d₆,δ): 1,20(3H,d,J=7Hz), 4,61(1H,d,q,J=3, 7Hz), 7,2–7,9(1H,m), 7,27(2H,d,J=9Hz), 7,40(5H,s), 7,71(2H,d,J=9Hz), 9,93–10,14(1H,m).

20. példa

(1) 4,08 g 6-(4-amino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-onból a 18-(1) példa eljárása szerint

diazóniumsót tartalmazó vizes oldatot készítünk és ezt jeges hűtés közben hozzátépetjük 0,88 g réz (II)klorid-dihidráttal, 1,82 ml víz és 20 ml kéndioxiddal telített ecetsav elegyéhez. A 10 perces beadagolási idő után a reakcióelegyet 1,5 óráig 15°C-on keverjük, majd leszűrjük és a szűrletet jeges vízbe öntjük. A kiváló kristályos anyagot leszűrjük, kloroformban oldjuk és az oldatot vákuumban szárazra pároljuk. Az olajos maradékot etilacetáttól átkristályosítjuk és 4,27 g 6-(4-klór-szulfonil-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,45(3H, d, J=6,5 Hz), 4,75(1H, m), 6,33(1H, m), 7,90(2H, d, J=9 Hz), 8,09(2H, d, J=9 Hz), 8,6(1H, m).

(2) 4,27 g 6-(4-klór-szulfonil-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on és 30 ml telített ammónium-hidroxid elegyét 30 percig szobahőmérsékleten, majd 1 óráig 50°C-on keverjük. Ezután vákuumban betöményítjük és a maradékhoz vizet adunk, majd a keveréket jeges hűtés közben 10 percig keverjük. A kivált kristályos anyagot leszűrjük, vízzel mossuk és vizes etanolból átkristályosítjuk. 2,91 g 6-(4-szulfamoi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.

o.p.: 259–264°C

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,62(3H, d, J=6,5 Hz), 4,72(1H, d, q, J=3, 6,5 Hz), 7,35(2H, m), 7,50(1H, m), 7,68(4H, s), 10,15(1H, m).

Elemanalízis a $C_{10}H_{12}N_4O_3S$ képlet alapján: számított: C: 44,77; N: 20,88; S: 11,95; H: 4,51 mért: C: 44,37; N: 20,80; S: 12,02; H: 4,43.

21. példa

4 g 6-(3-amino-4-klór-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-onból a 18-(1) példa eljárása szerint diazóniumsót tartalmazó vizes oldatot készítünk, majd ezt jeges hűtés, keverés közben hozzátépetjük 20 perc alatt 0,75 g réz(II)klorid-dihidráttal, 15 ml víz és 20 ml kéndioxiddal telített ecetsav elegyéhez. A reakcióelegyet ezután 1,5 óráig szobahőmérsékleten keverjük, majd jeges vízbe öntjük és kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, megszáritjuk és vákuumban szárazra pároljuk. 391 g 6-(4-klór-3-klór-szulfonil-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk. Ezt a vegyületet 50 ml telített ammónium-hidroxid és 30 ml metanol elegyéhez adjuk és a reakcióelegyet 20 percig keverés közben 50°C-ra melegítjük. Ezután vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot vízzel mossuk, megszáritjuk és vizes etanolból átkristályosítjuk. 1,96 g 6-(4-klór-3-szulfamoi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.

o.p.: 275–277°C

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,21(3H, d, J=6,5 Hz), 4,67(1H, d, q, J=6,5 Hz), 7,48–7,79(3H, m), 7,65(1H, d, J=8,5 Hz), 7,92(1H, d, J=2, 8,5 Hz), 8,38(1H, d, J=2 Hz), 10,20–10,33(1H, széles m).

22. példa

3,06 g 6-(4-amino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-onból a 18-(1) példa eljárása szerint diazóniumsót tartalmazó vizes oldatot készítünk. Az oldatot óvatosan telített vizes nátriumkarbonát-oldattal semlegesítjük, majd 1,88 g káliumcianid és 1,17 g réz(I)-cianid 12 ml vízben készült oldatát adjuk hozzá jeges hűtés közben. Az elegyet 1 óráig keverjük, majd a kiváló kristályos anyagot leszűrjük, vízzel, 1 n vizes nátrium-hidroxiddal, 1 n sósavval és végül ismét vízzel mossuk. Ezután a csapadékot vizes etanolban oldjuk és az oldatot aktív szénnel kezeljük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot szilikagél (190 g), kloroform-metanol (20:1) eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk és 1,469 g 6-(4-ciano-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ont kapunk.

o.p.: 268–269°C (vizes etanolból átkristályosítva)

IR(Nujol): 2220 cm^{-1} .

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,22(3H, d, J=6,8 Hz), 4,73(1H, d, q, J=3,5, 6,8 Hz), 7,46–7,73(1H, széles m), 7,89(4H, s), 10,16–10,43(1H, széles m).

25 Elemanalízis a $C_{11}H_{10}N_4O$ képlet alapján: számított: C: 62,10; H: 4,84; N: 26,41 mért: C: 61,67; H: 4,70; N: 26,15

23. példa

30 (1) 5 g 4'-acetamido-2-(hidroxí-imino)-propiofenon-tioszemikarbazon, 5,2 g káliumkarbonát és 40 ml víz elegyét 24 óráig visszafolyás mellett forraljuk, majd aktív szénnel kezeljük. A szűrletet híg sósavval meg-savanyítjuk és a kiváló kristályos anyagot leszűrjük. A csapadékot vízzel mossuk, megszáritjuk és 2,69 g 6-(4-amino-fenil)-5-metil-1,2,4-triazin-3(2H)-iont kapunk.

IR(Nujol): 3300, 3200, 1610, 1520, 1460, 1370 cm^{-1}

40 (2) 2,6 g 23-(1) példában előállított termék 13 ml metanolban és 13 ml tetrahidrofuranban készült oldathoz jeges hűtés mellett, részletekben 0,38 g nátriumborhidridet adunk. Az elegyet egy óráig ugyanezen a hőmérsékleten keverjük, majd 10%-os sósavval meg-savanyítjuk és vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot vízzel mossuk, megszáritjuk és dimetilformamid-etanol-víz (1:1:3) oldószerkezeletből átkristályosítjuk. 0,77 g 6-(4-amino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-iont kapunk.

IR(Nujol): 3450, 3310, 3180, 1620, 1590, 1560 cm^{-1}

50 (3) 0,7 g 1 23-(2) példában előállított terméket reagáltatunk 0,39 g ecetsavanhidriddel a 4. példa eljárása szerint és 0,51 g 6-(4-acetamido-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-iont kapunk.

o.p.: 222–226°C (etanolból átkristályosítva)

IR(Nujol): 3170, 1690, 1600 cm^{-1} .

55 NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,21(3H, d, J=6,5 Hz), 2,09(3H, s), 4,65(1H, m), 7,77(4H, s), 9,23(1H, m), 10,18(1H, s), 11,35(1H, s).

60 Elemanalízis a $C_{12}H_{14}N_4OS$ képlet alapján: számított: C: 54,92; H: 5,38; N: 21,35; S: 12,22 mért: C: 54,49; H: 5,36; N: 21,43; S: 11,97.

24. példa

A 4. vagy 5. példa eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő.

(1) 6-(4-acetamido-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on (termelés 73,0%)
o.p.: 272–273°C

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,22(3H,d,J=7Hz), 2,08(3H,s), 4,64(1H,m), 7,43(1H,széles s), 7,68(4H,s), 9,96(1H,d,J=2Hz), 10,10(1H,s).

(2) 6-(4-(metoxi-acetamido)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on (termelés 74,9%)
o.p.: 225,5–228°C (70%-os vizes etanolból átkristályosítva)

IR(Nujol): 3390, 3210, 3080, 1700 (váll) 1685 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,20(3H,d,J=7,2Hz), 3,38(3H,s), 4,02(2H,s), 4,62(1H,d,q,J=3,7,2Hz), 7,38(1H,széles s), 7,62(2H,d,J=8,2Hz), 7,77(2H,d,J=8,2Hz), 9,84(1H,széles s), 9,91(1H,d,J=2Hz).

Elemanalízis a $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ képlet alapján:
számított: C: 56,61; H: 5,84; N: 20,28,
mért: C: 56,79; H: 5,82; N: 20,33.

(3) 6-(4-(izobutiril-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on (termelés 23,5%).

o.p.: 235–239°C (etanolból átkristályosítva)

IR(Nujol): 3310, 3220, 3160, 3100, 3050, 1685 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,10(6H,d,J=6,4Hz), 1,19(3H,d,J=6,8Hz), körülbelül 2,4–2,8(1H,m), 4,60(1H,d,q,J=3,2,6,8Hz), 7,36(1H,széles s), 7,64(4H,s), 9,90(2H,széles s)

Elemanalízis a $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ képlet alapján:
számított: C: 61,30; H: 6,61; N: 20,42
mért: C: 61,39; H: 6,54; N: 20,73.

(4) 6-(4(etox-karbonil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on
o.p.: 231–235°C (80%-os vizes etanolból átkristályosítva)

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,1–1,5(6H,komplex), 4,15(2H,q,J=6Hz), 4,60(1H,d,q,J=3,8,6,2Hz), körülbelül 7,4(1H,széles s), 7,48(2H,d,J=10Hz), 7,68(2H,d,J=10Hz), 9,72(1H,s), 9,86(1H,széles s).

Elemanalízis a $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ képlet alapján:
számított: C: 56,51; H: 5,84; N: 20,28
mért: C: 56,54; H: 5,71; N: 20,33.

(5) 6-(4-(fenil-acetamido)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on (termelés 67,7%).

o.p.: 204–207°C (vizes etanolból átkristályosítva)

IR(Nujol): 3250, 3100, 1710, 1660 cm^{-1} .

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,21(3H,d,J=7Hz), 3,68(2H,s), 4,61(1H,d,q,J=3,7Hz), 7,31(5H,s), körülbelül 7,4(1H,széles s), 7,65(4H,s), 9,91(1H,széles s), 10,25(1H,s).

Elemanalízis a $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ képlet alapján:

Számított: C: 67,67; H: 5,63; N: 17,38

mért: C: 66,63; H: 5,63; N: 17,20.

(6) 6-(4-(akriloil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on (termelés 90,1%)

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,20(3H,d,J=7Hz), 4,63(1H,d,q,J=3,7Hz), 5,76(1H,d,d,J=4,5,8,5Hz), 6,35(1H,d,J=4,5Hz), 6,39(1H,d,J=8,5Hz), 7,29–7,51(1H,m), 7,69(4H,s), 9,85–10,01(1H,m), 10,20–10,31(1H,m).

(7) 6-(4-(krotonoil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on (termelés 51,3%)

o.p.: 259–263°C (bomlik) (70%-os vizes etanolból átkristályosítva)

IR(Nujol): 3220, 3080, 1680, 1585 cm^{-1} .

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,21(3H,d,J=6,8Hz), 1,88(3H,d,J=6,4Hz), 4,64(1H,d,q,J=3,6,8Hz), 6,14(1H,széles s), 6,85(1H,d,q,J=15,2,6,4Hz), 7,39(1H,széles s), 7,69(4H,s), 9,94(1H,széles s), 10,05(1H,széles s).

(8) 6-(3-klór-4-(krotonoil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on (termelés 17,8%)

o.p.: 260–264°C (bomlik) (70%-os vizes etanolból átkristályosítva)

IR(Nujol): 3400, 3200, 3080, 1700, 1690 cm^{-1} .

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,21(3H,d,J=7Hz), 1,88(3H,d,J=6,4Hz), 4,65(1H,d,q,J=3,7Hz), 6,31(1H,széles s), 6,87(1H,d,q,J=15,6,4Hz), 7,46(1H,széles s), 7,64(1H,d,d,J=2,8,4Hz), 7,80(1H,d,J=2Hz), 7,93(1H,d,J=8,4Hz), 9,48(1H,széles s), 10,05(1H,d,J=2Hz).

Elemanalízis a $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$ képlet alapján:

s számított: C: 54,82; H: 4,93; N: 18,26

mért: C: 54,43; H: 4,97; N: 18,33.

(9) 6-(4-(4-benziloxi-fenil)-acetamido)-fenil-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on (termelés 36,6%)

IR(Nujol): 3210, 1710, 1660 cm^{-1} .

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,20(3H,d,J=6,2Hz), 3,62(2H,s), 4,62(1H,m), 5,08(2H,s), 6,96(2H,d,J=8,4Hz), 7,1–7,9(12H,m), 9,92(1H,széles s), 10,30(1H,széles s).

(10) 6-(4-(ciklopropán-karbonil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on (termelés 35,6%)

o.p.: 288–291°C (vizes dimetilformamidból átkristályosítva)

IR(Nujol): 3320, 3280, 3160, 3100, 1695, 1655 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ): 0,87(4H,széles s), 1,27(3H,d,J=6,6Hz), 1,86(1H,széles kvintett, J=6Hz), 4,56(1H,d,q,J=3,4,6,6Hz), 7,41(1H,széles s), 7,66(4H,s).

9,92(1H,széles s), 10,28(1H,széles s).

Elemanalízis a $C_{14}H_{16}N_4O_2$ képlet alapján:
számított: C: 61,75; H: 5,92; N: 20,57

mért: C: 61,72; H: 6,04; N: 20,63

(11) 6-(4-(ciklobután-karbonil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on (termelés 32,1%)
o.p.: 260–262°C (70%-os vizes etanolból átkristályosítva)

IR(Nujol): 3300, 3200, 3090, 1686, 1672 cm^{-1} .

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,17(3H,d,J=7Hz), 1,5–2,5(6H,m), 3,20(1H,m), 4,62(1H,m), 7,37(1H,széles s), 7,66(4H,s), 9,82(1H,széles s), 9,91(1H,széles s).

Elemanalízis a $C_{15}H_{18}N_4O_2$ képlet alapján:
számított: C: 62,92; H: 6,34; N: 19,57,
mért: C: 63,10; H: 6,33; N: 19,60.

(12) 6-(4-(1-adamantán-akarbonil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on (termelés 10,9%)
o.p.: 300°C (vizes dimetilformamidból átkristályosítva)

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,19(3H,d,J=7Hz), 1,71(6H,széles s), 1,92(9H,széles s), 4,61(1H,d,q,J=3,7Hz), 7,36(1H,széles s), 7,68(4H,s), 9,19(1H,s), 9,89(1H,széles s)

(13) 6-(4-(mezil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on
o.p.: 261–264°C (70%-os vizes etanolból átkristályosítva)

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,22(3H,d,J=6,6Hz), 3,04(3H,s), 4,61(1H,d,q,J=3,4,6,6Hz), 7,22(2H,d,J=9Hz), 7,3(1H,széles s), 7,70(2H,d,J=9Hz), 9,90(2H,széles s).

Elemanalízis a $C_{11}H_{14}N_4O_3S$ képlet alapján:
számított: C: 46,80; H: 5,00; N: 19,85,
mért: C: 46,72; H: 4,86; N: 19,87.

(14) 6-(4-(2,3-dimetil-pentanoil)-amino)-fenil-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on
o.p.: 242–244°C (etanolból átkristályosítva)
IR(Nujol): 3330, 3200, 3100, 1690, 1665 cm^{-1} .

NMR(DMSO- d_6 , δ): 0,66–1,8 (12H,m), 1,19(3H,d,J=7Hz), 2,1–2,5(1H,m), 4,59(1H,d,q,J=3Hz,7Hz), 7,36(1H,széles s), 7,63(4H,s), 9,89(2H,széles s).

Elemanalízis a $C_{17}H_{24}N_4O_2$ képlet alapján:
számított: C: 64,53; H: 7,65; N: 17,71,
mért: C: 64,51; H: 7,34; N: 17,59.

25. példa

Az 1-(3) vagy 3-(3) vagy 3-(5) példák eljárása szerint előállítottuk az alábbi vegyületeket.

(1) 6-(4-(metoxi-acetamido)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on.
o.p.: 225,5–228°C (70%-os vizes etanolból átkristályosítva)

IR(Nujol): 3390, 3210, 3080, 1700 (váll), 1685 cm^{-1} .

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,20(3H,d,J=7,2Hz), 3,38(3H,s), 4,02(2H,s), 4,62(1H,d,q,J=3,7,2Hz), 7,38(1H,széles s), 7,62(2H,d,J=8,2Hz), 7,77(1H,d,J=8,2Hz), 9,84(1H,széles s), 9,91(1H,d,J=2Hz).

(2) 6-(4-(izobutiril-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on
o.p.: 235–239°C (etanolból átkristályosítva)
IR(Nujol): 3310, 3160, 3220, 3100, 3050, 1685 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,10(6H,d,J=6,4Hz), 1,19(3H,d,J=6,8Hz), körülbelül 2,4–2,8(1H,m), 4,60(1H,d,q,J=3,2,6,8Hz), 7,36(1H,széles s), 7,64(4H,s), 9,90(2H,széles s)

(3) 6-(4-(etoxi-karbonil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on
o.p.: 231–235°C (80%-os vizes etanolból átkristályosítva)

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,1–1,5(6H,komplex), 4,15(2H,q,J=6Hz), 4,60(1H,d,q,J=3,8,6,2Hz), körülbelül 7,4(1H,széles s), 7,48(2H,d,J=10Hz), 7,68(2H,d,J=10Hz), 9,72(1H,s), 9,86(1H,széles s)

(4) 6-(4-(fenil-acetamido)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on
o.p.: 204–207°C (vizes etanolból átkristályosítva)
IR(Nujol): 3250, 3100, 1710, 1660 cm^{-1} .

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,21(3H,d,J=7Hz), 3,68(2H,s), 4,61(1H,d,q,J=3,7Hz), 7,31(5H,s), körülbelül 7,4(1H,széles s), 7,65(4H,s), 9,91(1H,széles s), 10,25(1H,s).

(5) 6-(4-(akrilóil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,20(3H,d,J=7Hz), 4,63(1H,d,q,J=3,7Hz), 5,76(1H,d,d,J=4,5,8,5Hz), 6,35(1H,d,J=4,5Hz), 6,39(1H,d,J=8,5Hz), 7,29–7,51(1H,m), 7,69(4H,s), 9,85–10,01(1H,m), 10,20–10,31(1H,m).

(6) 6-(4-(krotonoil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on
o.p.: 259–263°C (bomlik) (70%-os vizes etanolból átkristályosítva)
IR(Nujol): 3220, 3080, 1680, 1585 cm^{-1} .

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,21(3H,d,J=6,8Hz), 1,88(3H,d,J=6,4Hz), 4,64(1H,d,q,J=3,6,6,8Hz), 6,14(1H,széles d,J=15,2Hz), 6,85(1H,d,q,J=15,2,6,4Hz), 7,39(1H,széles s), 7,69(4H,s), 9,94(1H,széles s), 10,05(1H,széles s).

(7) 6-(3-klór-4-(krotonoil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-di-

hidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on
o.p.: 260–264°C (bomlik) (70%-os vizes etanolból átkristályosítva)

IR(Nujol): 3400, 3200, 3080, 1700, 1690 cm⁻¹.

NMR(DMSO-d₆, δ): 1,21(3H,d,J=7Hz), 1,88(3H,d,J=6,4Hz), 4,65(1H,d,q,J=3,7Hz), 6,31(1H,széles d, =15 Hz), 6,87(1H,d,q,J=15, 6,4 Hz), 7,46(1H,széles s), 7,63(1H,d,d,J=2, 8,4Hz), 7,80(1H,d,J=2Hz), 7,93(1H,d,J=8,4Hz), 9,48(1H,széles s), 10,05(1H,d,J=2Hz).

(8) 6-(4-(4-benziloxi-fenil)-acetamido-fenil-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on
IR(Nujol), 3210, 1710, 1660 cm⁻¹.

NMR(DMSO-d₆, δ): 1,20(3H,d,J=6,2Hz), 3,62(2H,s), 4,62(1H,m), 5,08(2H,s), 6,96(2H,d,J=8,4Hz), 7,1–7,9(12H,m), 9,92(1H,széles s), 10,30(1H,széles s).

(9) 6-(4-(ciklopropán-karbonil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on
o.p.: 288–291°C (vizes dimetilformamidból átkristályosítva)
IR(Nujol): 3320, 3280, 3160, 3100, 1695, 1655 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ): 0,87(4H,széles d,J=5,2Hz), 1,27(3H,d,J=6,6Hz), 1,86(1H,széles kvintett,J=6Hz), 4,66(1H,d,q,J=3,4, 6,6Hz), 7,41(1H,széles s), 7,66(4H,s), 9,92(1H,széles s), 10,28(1H,széles s).

(10) 6-(4-(ciklobután-karbonil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on
o.p.: 260–262°C (70%-os vizes etanolból átkristályosítva)
IR(Nujol): 3300, 3200, 3090, 1686, 1672 cm⁻¹.

NMR(DMSO-d₆, δ): 1,17(3H,d,J=7Hz), 1,5–2,5(6H,m), 3,20(1H,m), 4,62(1H,m), 7,37(1H,széles s), 7,66(4H,s), 9,82(1H,széles s), 9,91(1H,széles s).

(11) 6-(4-(1-adamantán-karbonil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on
o.p.: 300°C (vizes dimetilformamidból átkristályosítva)

NMR(DMSO-d₆, δ): 1,19(3H,d,J=7Hz), 1,71(6H,széles s), 1,92(9H,széles s), 4,61(1H,d,q,J=3, 7Hz), 7,36(1H,széles s), 7,68(4H,s), 9,19(1H,s), 9,89(1H,széles s).

(12) 6-(4-(mezil-amino)-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on
o.p.: 261–264°C (70%-os vizes etanolból átkristályosítva)

NMR(DMSO-d₆, δ): 1,22(3H,d,J=6,6Hz), 3,04(3H,

s), 4,61(1H,d,q,J=3,4, 6,6Hz), 7,22(2H,d,J=9Hz), 7,3(1H,széles s), 7,70(2H,d,J=9Hz), 9,90(2H,széles s).

(13) 6-(4-(2,3-dimetil-pentanoil)-amino)-fenil-5-metil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-on
o.p.: 242–244°C (etanolból átkristályosítva)
IR(Nujol): 3330, 3200, 3100, 1690, 1665 cm⁻¹.

NMR(DMSO-d₆, δ): 0,66–1,8(12H,m), 1,19(3H,d,J=7Hz), 2,1–2,5(1H,m), 4,59(1H,d,q,J=3Hz, 7Hz), 7,36(1H,széles s), 7,63(4H,s), 9,89(2H,széles s).

SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,
R² jelentése hidroxycsoport, fenil-(kis szénatomszámú)-alkoxi-csoport, aminocsoport, cianocsoport, merkaptocsoport, kis szénatomszámú alkil-tio-csoport, fenil-tio-csoport, szulfamoi-csoport, kis szénatomszámú alkil-szulfonil-amino-csoport, kis szénatomszámú alkil-ureido-csoport, fenil-ureido-csoport, kis szénatomszámú alkil-ureido-csoport, fenil-tio-ureido-csoport, kis szénatomszámú alkenoil-amino-csoport, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-amino-csoport, kis szénatomszámú alkoxi-tio-karbonil-tio-csoport, vagy 3–11 szénatomos ciklikus, agy 1–15 szénatomos aciklikus alkanoil-amino-csoport, mely utóbbi kis szénatomszámú alkoxicsoporttal, fenilcsoporttal, hidroxifetil-csoporttal vagy fenil-(kis szénatomszámú)-alkoxi-fenil-csoporttal lehet helyettesített, és

X jelentése oxigénatom vagy kénatom,

azzal je l l e m e z v e, hogy

a) az (Ie) általános képletű vegyületek előállítására egy (II) általános képletű vegyületet vagy sóját bázissal reagáltatjuk, majd redukáljuk, az általános képletben

R¹ jelentése a fent megadott,

R² jelentése fenil-(kis szénatomszámú)-alkoxi-csoport, kis szénatomszámú alkil-szulfonil-amino

R² jelentése fenil-(kis szénatomszámú)-alkoxi-csoport, kis szénatomszámú alkil-szulfonil-amino-csoport, kis szénatomszámú alkenoil-amino-csoport, vagy ciklusos vagy aciklusos alkanoil-amino-csoport, amely 3–11 szénatomos ciklusos vagy 1–15 szénatomos aciklusos alkanoil-amino-csoport, mely utóbbi kis szénatomszámú alkoxicsoporttal, fenilcsoporttal vagy fenil-(kis szénatomszámú)-alkoxi-fenil-csoporttal lehet szubsztituált, és

Y jelentése kis szénatomszámú alkil-tio-csoport, mely adott esetben karboxilcsoporttal szubsztituált, vagy

b) az (I') általános képletű vegyületek előállítására egy (If) általános képletű vegyületet vagy sóját redukáljuk, majd kívánt esetben egy a) eljárással kapott acilamino-terméket dezacilezünk és egy így, vagy egy b) eljárással kapott (Ia) általános képletű vegyületet egy R³-Z általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatunk az (Ib) általános képletű vegyületek

előállítására, ahol az általános képletekben

R^1 és X jelentése a fent megadott,

R_a^2 jelentése kis szénatomszámú alkil-szulfonil-csoport, kis szénatomszámú alkenoilcsoport, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport vagy 3–11 szénatomos ciklikus vagy 1–15 szénatomos aciklikus alkanoilcsoport, amely utóbbi kis szénatomszámú alkoxicsoporthal, fenilcsoporttal vagy fenil-(kis szénatomszámú)-alkoxi-fenil-csoporttal lehet szubsztituálva, és

Z jelentése hidroxicsoporthat vagy savmaradék-csoport; vagy

ii) az (Ia) általános képletű vegyületet egy alkil- vagy fenil-izocianáttal vagy -izotiocianáttal reagáltatjuk az (Ic) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános képletekben

R^1 és X jelentése a fent megadott,

R_a^2 jelentése kis szénatomszámú alkil-ureido-csoport, fenil-ureido-csoport, kis szénatomszámú alkil-tio-ureido-csoport vagy fenil-tio-ureido-csoport;

vagy

iii) az (Ia) általános képletű vegyületet salétromos-savval vagy sójával reagáltatjuk, majd a keletkezett diazóniumsót egy R^2-H általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatjuk az (Id) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános képletekben

R^1 és X jelentése a fent megadott,

R_c^2 jelentése cianocsoport, kis szénatomszámú alkil-tio-csoport, fenil-tio-csoport vagy kis szénatomszámú alkoxi-tiokarbonil-tio-csoport, majd kívánt esetben egy kapott (Ik) általános képletű vegyületet szolvatizálunk az (Iw) általános képletű vegyületek előállítására, az általános képletekben

R^1 és X jelentése a fent megadott,

R_f^2 jelentése kis szénatomszámú alkoxi-tio-karbonil-tio-csoport, ezt követően

kívánt esetben egy (Iw) általános képletű vegyületet

egy alkilezőszerrel reagáltatunk az (Im) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános képletekben

R^1 és X jelentése a fent megadott, és

R_g^2 jelentése kis szénatomszámú alkil-tio-csoport, vagy

egy keletkezett diazóniumsót $CuHg_2$ jelenlétében SO_2 -dal reagáltatunk és a keletkezett (III) általános képletű vegyületet ammóniával reagáltatjuk az (In) általános képletű vegyületek előállítására, az általános képletekben

R^1 és X jelentése a fent megadott, és

R_h^2 jelentése halogén-szulfonil-csoport,

Hg jelentése halogénatom,

és/vagy egy bármely fenti módon kapott (Ig) ált

R_h^2 jelentése halogén-szulfonil-csoport,

Hg jelentése halogénatom,

és/vagy egy bármely fenti módon kapott (Ig) általános képletű vegyületet egy halogénezőszerrel reagáltatunk és így (Ih) általános képletű vegyületeket állítunk elő, az általános képletekben

R^1 és X jelentése a fent megadott,

R_i^2 jelentése halogénatom,

és/vagy egy (Ii) általános képletű vegyületről redukcióval vagy hidrolizissal lehasítjuk a védőcsoportot az (Ij) általános képletű vegyületek előállítására, az általános képletekben

R^1 és X jelentése a fent megadott,

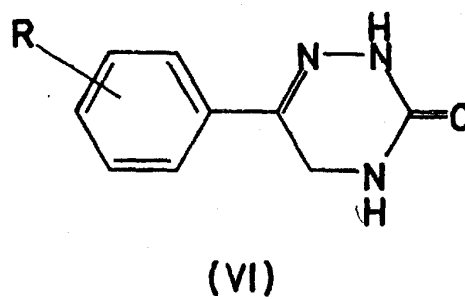
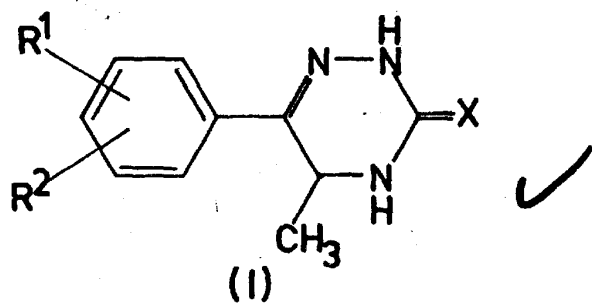
R_d^2 jelentése fenil-(kis szénatomszámú)-alkoxi-csoport vagy fenil-(kis szénatomszámú)-alkoxi-fenil-csoporttal szubsztituált 1–15 szénatomos aciklikus alkanoil-amino-csoport, és

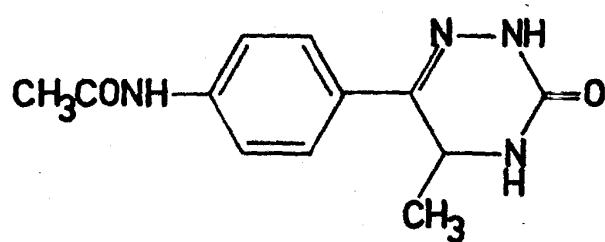
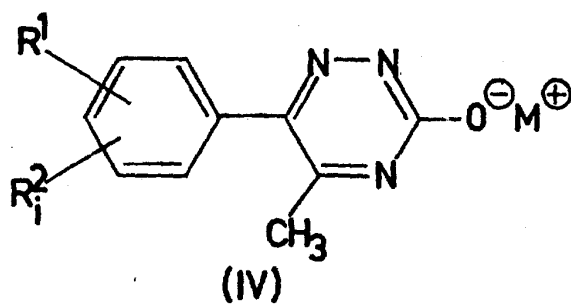
R_e^2 jelentése hidroxicsoporthat vagy 1–15 szénatomos aciklikus alkanoil-amino-csoport, amely hidroxi-fenil-csoporttal szubsztituált.

18 db ábra

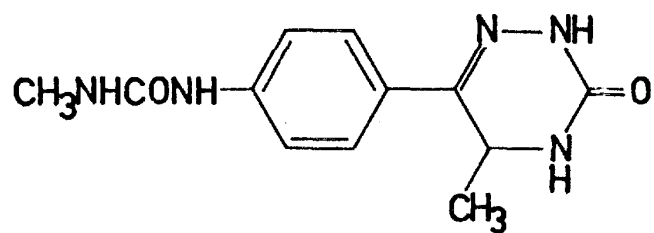
Országos Találmányi Hivatal
F.k.: Himer Zoltán

Kódex

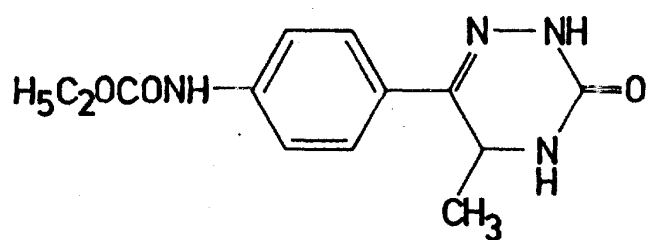




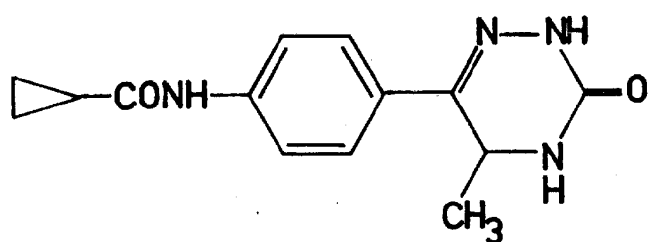
(A)



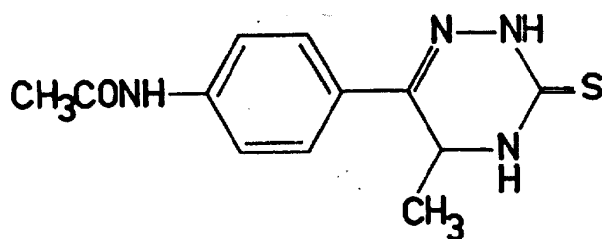
(B)



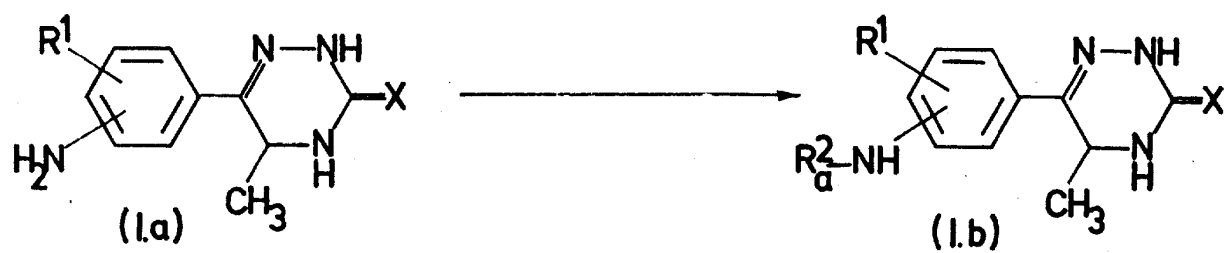
(C)

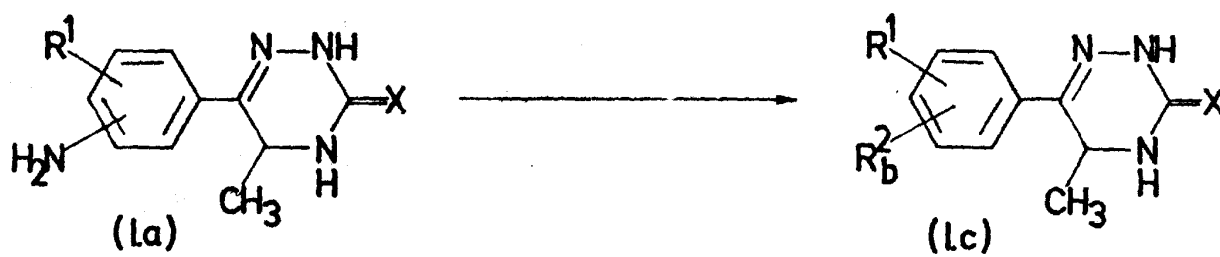


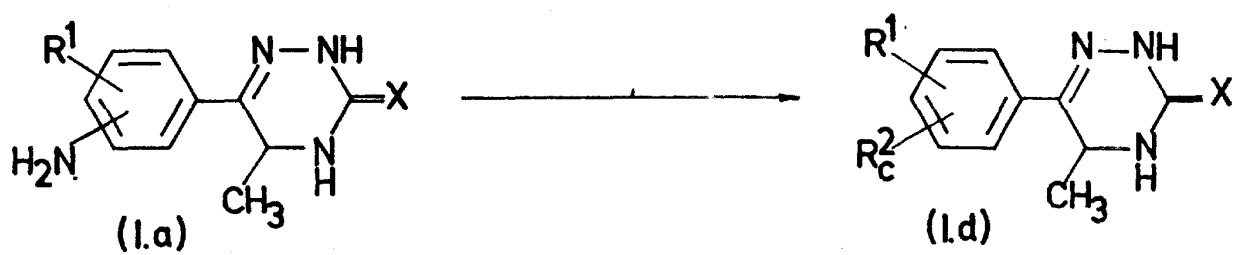
(D)



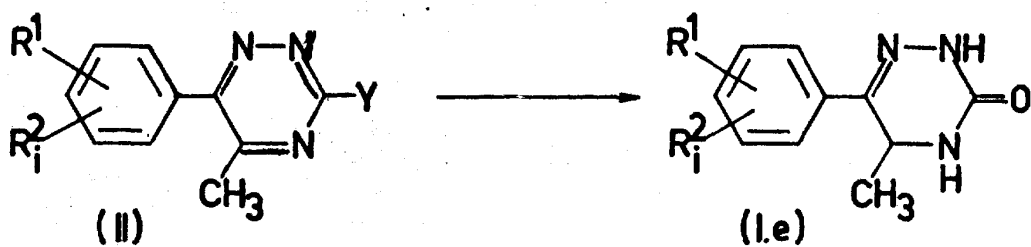
(E)







9. eljárás



Eljárás

