



NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 140301

(51) Int. Cl.² C 07 D 487/04

(21) Patentsøknad nr. 4843/73

(22) Inngitt 18.12.73

(23) Løpedag 18.12.73

(41) Alment tilgjengelig fra 05.07.74

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 30.04.79

(30) Prioritet begjært 04.01.73, Storbritannia, nr. 553/73

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive imidazo[5,1-f]-as-triaziner.

(71)(73) Søker/Patenthaver ALLEN & HANBURY'S LIMITED,
Three Colts Lane,
Bethnal Green, London E.2.,
England.

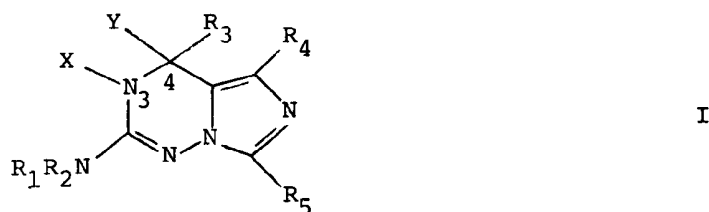
(72) Oppfinner ROBERT WILLIAM CLARKE,
DAVID HARTLEY,
ALEXANDER WILLIAM OXFORD,
alle: Bethnal Green, London,
England.

(74) Fullmektig Cand. mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår fremgangsmåter for fremstilling av visse imidazo[5,1-f]-as-triaziner og derivater derav som virker som spasmolytika og fosfodiasterase-inhibitorer og har kardiotoniske og diuretiske egenskaper. De er derfor spesielt anvendbare som bronkodilatorer ved behandling av sykdommer som innebærer innsnevring av bronkialmuskel, f.eks. astma og bronkitt, samt også for behandling av lungeødem og hjertesvikt ved for sterk blodtilførsel. Forbindelsene kan også anvendes for lokal behandling av hudirritasjoner, f.eks. psoriasis. En subsidiær anvendelse av visse av forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen er behandling av gikt da de er xantenoksydase-inhibitorer.

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles forbindelser med den generelle formel I:



hvor

X og Y kan bety hydrogen eller sammen danner en binding,
 R_1 og R_2 , som kan være like eller forskjellige, betyr hydrogen,
 en alkylgruppe inneholdende fra 1-6 karbonatomer,
 en alkylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer substituert med
 en fenylgruppe som kan være substituert med et halogenatom
 eller én eller flere metoksygrupper,

en alkanoylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer,
en benzoylgruppe som kan være substituert med et halogenatom,
eller en alkylsulfonylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer i
alkyldelen,

R₃ betyr et hydrogenatom,
en alkylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer,
en alkylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer substituert med en
fenylgruppe,
en alkenylgruppe inneholdende 2-6 karbonatomer, eller
en fenylgruppe som kan være substituert med én eller flere
metoksygrupper,

R₄ betyr et hydrogenatom, eller
en alkylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer,

R₅ betyr et hydrogenatom,
en fenylgruppe,
en alkylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer,
en alkylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer substituert med en
C₃-C₇ cykloalkylgruppe,

og farmakologisk godtagbare salter derav, og addisjonsprodukter
med barbitursyre, 5,5-dimetyl-cykloheksan-1,3-dion, p-metoksy-
acetofenon og sulfonsyre.

Egnede salter innbefatter syreaddisjonssalter med
uorganiske og organiske syrer, f.eks. saltsyre, sulfat,
hydrogensulfatmetansulfonat, hydrogenmaleat og acetat.

Forbindelser med den generelle formel I kan eksistere i
flere tautomere former og disse omfattes av oppfinnelsen.

Addisjonsproduktene som fremstilles oppnås ved
nukleofil addisjon over 3,4-dobbeltbindingen i forbindelser av
den generelle formel I. Forbindelsene som anvendes for addisjon,
er natriumbisulfitt og forbindelser inneholdende en aktiv
metylengruppe, nemlig 5,5-dimetylcykloheksan-1,3-dion,
barbitursyre og p-metoksyacetofenon.

Den bronkodilatoriske aktivitet av disse forbindelser
demonstreres ved deres virkning på marsvin ved å redusere bronko-
krampe fremkalt ved krampefrembringende stoffer (spasmogener)
som histamin, 5-hydroksytryptamin og acetylcholin i henhold til
standard prøvemeter (H. Konsett & R. Rössler (1940),
"Versuchsanordnung an den Bronchial musculatur", Arch. exp. Patho.
Pharmakol., 195, 71-74). Eksempelvis er 2-amino-5-metyl-7-
propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-hydroklorid mer aktivt enn

standard ikke-adrenergiske bronkodilatorer, slike som cholin-teofyllinat. Forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen er inhibitorer for enzymfosfodiesterase. Eksempelvis er 2-amino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazinhydroklorid, som er en foretrukket forbindelse, ved en konsentrasjon på 5×10^{-6} M ca. 8-10 ganger mer potent enn cholinteofyllinat ved inhibering av den degraderende virkning av dette enzym på cyklisk adenosinmonofosfat, et humoralt middel som er viktig ved frembringelse av bronkodilasjon.

Forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen kan tilberedes for bruk i medisin for mennesker og dyr for terapeutiske og profylaktiske formål. De kan brukes i form av deres fysiologisk akseptable salter om ønsket. Foretrukne salter innbefatter hydrokloridet, sulfatet, maleatet, tartratet etc. Slike forbindelser kan presenteres for bruk på vanlig måte ved hjelp av bærere eller tilsetninger og blandemidler etter behov, og med eller uten ytterligere medisinske midler. Produktene kan inneholde faste og flytende preparater for oralt bruk, stikkpiller eller injeksjoner, eller former egnet for administrering ved inhalasjon. Oral administrering er mest vanlig i form av tabletter. Injeksjoner kan tilberedes ved hjelp av fysiologisk akseptable bærere og midler som løsninger, suspensjoner eller som tørre produkter for rekonstituering før bruk. For administrering ved inhalasjon leveres forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen bekvemt i form av et aerosoldusjpreparat fra trykkforpakninger eller en forstøvningsanordning. I tilfelle av en aerosol under trykk kan doseringsenheten bestemmes ved anordning av en ventil som leverer en avmålt mengde. En typisk dose for behandling av astma hos mennesker er fra 1-1200 mg avhengig av pasientens alder, vekt og kondisjon, og administreringsmåten.

Forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen kan tilberedes i kombinasjon med forbindelser som salbutamol og isoprenalin som har stimulerende aktivitet ved β -adrenoreseptorer. Man kan fremstille terapeutiske preparater som omfatter som aktive bestanddeler en forbindelse fremstilt i henhold til oppfinnelsen og en β -adrenoreseptorstimulant, spesielt salbutamol. I noen av slike blandinger vil det sees en viss grad av synergisme mellom de aktive bestanddeler.

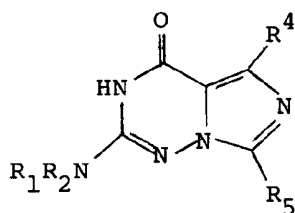
Som ovenfor nevnt, viser visse av forbindelsene en virkning som kan være fordelaktig ved behandling av gikt.

Spesielle forbindelser som viser denne virkning, er slike som i de efterfølgende eksempler 14(a) og 14(b).

Forbindelsene med formel I kan i prinsippet fremstilles ved en hovedprosess.

I denne prosess fremstilles forbindelsene med formel I hvor der er en enkeltbinding i 3,4-stillingen, fra forbindelser med den generelle formel II nedenfor ved reduksjon.

Forbindelser med formel II er beskrevet i britisk patent 1.400.999, eller de kan fremstilles på en måte i likhet med den som er beskrevet her. Forbindelsene med formel I hvor der er en dobbeltbinding i 3,4-stillingen, kan fremstilles ved dehydrogenering av de forbindelser med formel I hvor der er en enkeltbinding i nevnte stilling. Forbindelsene med formel II er vist nedenfor:



II

I disse forbindelser har gruppene R_1 , R_2 , R_4 og R_5 samme betydning som ovenfor.

I tillegg kan R_1 og R_2 representere grupper som er omdannet ved reduksjon av grupper R_1 og R_2 innenfor den gitte betydning og/eller de kan representere grupper som er omdannbare i en efterfølgende omdannelse til grupper R_1 og R_2 innenfor den gitte betydning. En annen mulighet består i at gruppene R_1 og R_2 kan omdannes fra en gruppe innenfor den ovenfor gitte betydning i en efterfølgende omdannelse. Gruppene R_1 og R_2 innenfor den ovenfor gitte betydning kan også dannes under reduksjonen.

Omsetning av imidazotriazinonet II til forbindelsene med formel I med en enkeltbinding i 3,4-stillingen kan utføres ved reduksjon med et metallhydrid, slik som litiumaluminiumhydrid, diboran eller natriumdihydro-bis-(2-metoksyetoksy)-aluminat. Reaksjonen kan utføres ved oppvarmning i et løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, diglym og dietyldigol. En passende reaksjonstemperatur er fra 80-130°C, fortrinnsvis 100-110°C.

Dehydrogeneringen av forbindelsene med formel I hvor der er en enkeltbinding i 3,4-stillingen, kan utføres ved oppvarmning med en edelmetallkatalysator, slik som palladiumoksyd på

aktivt karbon, fortrinnsvis i nærvær av et høytkokende løsningsmiddel, f.eks. cymen eller dekalin.

Således kan forbindelsene med formel I hvor R_1 eller R_2 representerer en alkanoyl-, en eventuelt med et halogenatom substituert benzoyl- eller en alkansulfonylgruppe, fremstilles fra de forbindelser hvor R_1 representerer hydrogen og R_2 representerer hydrogen eller alkyl eller en alkylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer substituert med en fenylgruppe som kan være substituert med et halogenatom eller én eller flere metoksygrupper, ved vanlig acyleringsprosess. Foretrukne metoder omfatter omsetning med et alkanoylhalogenid, f.eks. acetyl- eller butyrylklorid i den tilsvarende alkansyre, eller omsetning med en alkansyre eller aromatisk syre, f.eks. isovaleriansyre eller benzoesyre i metansulfonylklorid. Alkansulfonylderivatet, f.eks. metansulfonyl, fremstilles mest bekvemt ved omsetningen med det tilsvarende alkansulfonsyreanhydrid. Disse acyleringsreaksjoner kan om ønsket utføres under oppvarmning. De forbindelser med den generelle formel I hvor R_1 og/eller R_2 er alkyl eller fenylalkyl, kan bekvemt fremstilles fra de tilsvarende forbindelser hvor R_1 eller R_2 er alkanoyl eller fenylalkanoyl, ved reduksjon med et komplekst metallhydrid, f.eks. litiumaluminiumhydrid. Alternativt kan disse forbindelser fremstilles ved direkte reduksjon av imidazotriazinonet II hvor R_1 eller R_2 er en alkanoyl-, fenylalkanoyl- eller benzoylgruppe med et komplekst metallhydrid som beskrevet.

Imidazotriazinene I hvor R_1 representerer en alkyl-, alkanoyl- eller benzoylgruppe og R_2 representerer et hydrogenatom eller en alkyl- eller fenylalkylgruppe, kan fordelaktig fremstilles ved dehydrogenering av det tilsvarende dihydroimidazotriazin I under anvendelse av de tidligere beskrevne reaksjonsbetingelser.

Forbindelser med formel I hvor R_3 er annet enn hydrogen, kan fremstilles fra forbindelser med formel I hvor R_3 er hydrogen og der er en dobbeltbinding i 3,4-stillingen. Omsetningen med organometalliske derivater, f.eks. R_3Mg -halogenid eller R_3Li hvor R_3 er annet enn hydrogen, gir således i et passende løsningsmiddel som dietyleter eller tetrahydrofuran, forbindelsene i henhold til oppfinnelsen hvor der er en enkeltbinding i 3,4-stillingen. Denne reaksjon er spesielt fordelaktig for fremstilling av forbindelser hvor R_3 er en alkyl-, fenylalkyl-,

fenyl- eller alkenylgruppe. Forbindelsene hvor der er en dobbeltbinding i 3,4-stillingen, kan oppnås ved dehydrogenering av dihydroderivatet som ovenfor beskrevet.

Addisjonsprodukter av forbindelsene med formel I hvor der er en dobbeltbinding i 3,4-stillingen, kan oppnås ved omsetning med forbindelser inneholdende en aktivert metylengruppe, valgt fra barbitursyre, 5,5-dimetyl-cykloheksan-1,3-dion og p-metoksyacetofenon.

Addisjonen av natriummetabisulfitt gir et addisjonsprodukt hvor der er en sulfonsyregruppe i R₃-stillingen.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen. Eksempelene 1 til 22 beskriver fremstillingen av forbindelser i henhold til oppfinnelsen. Fremstilling I beskriver fremstillingen av utgangsmaterialer for eksempel 12. Fremstilling II beskriver fremstillingen av utgangsmaterialer for eksempel 1.

Eksempel 1

(a) 2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin

2-amino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-hydroklorid (5 g) (fremstilt i henhold til eksempel 8 i britisk patent 1.400.999 og litiumaluminiumhydrid (2,9 g) i tetrahydrofuran ble oppvarmet under tilbakesløp i 78 timer og derefter avkjølt. Vann (11,6 ml) ble tilsatt forsiktig og derefter ble tilsatt vandig natriumhydroksyd (2,9 ml, 15%). Det faste stoff ble frafiltrert, filtratet ble inndampet og residuet ble finfordelt med etylacetat. Produktet ble krystallisert fra etylacetat og hadde et smeltepunkt på 242-246°C.

(b) 2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-hydroklorid

2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (2 g) i etanol ble behandlet med en løsning av hydrogenklorid i eter. Faststoffet ble oppsamlet og krystallisert fra en blanding av etanol og eter under dannelsen av et hvitt fast stoff med sm.p. 263°C (dekomp.).

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte:

(c) 2-amino-3,4-dihydro-7-isopropyl-5-metylimidazo[5,1-f]-as-triazin, sm.p. 284-286°C (omkrystallisert fra en blanding av etanol og etylacetat) og dets hydroklorid, sm.p. 210-12°C, ble oppnådd fra 2-amino-7-isopropyl-5-metyl-imidazo[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on (eksempel 25).

(d) 2-amino-3,4-dihydro-7-isobutyl-5-metylimidazo[5,1-f]-as-triazin, sm.p. 258-263°C (krystallisert fra vandig metanol) og dets hydroklorid, sm.p. 225-228°C, ble oppnådd fra 2-amino-7-isobutyl-5-metylimidazo[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on (eksempel 25).

(e) 2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-fenylimidazo[5,1-f]-as-triazin, sm.p. 262-264°C (omkrystallisert fra en blanding av metanol og etylacetat) og dets hydroklorid, sm.p. 328-331°C, ble oppnådd fra 2-amino-5-metyl-7-fenylimidazo[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on.

(f) 2-amino-7-cykloheksylmetyl-3,4-dihydro-5-metylimidazo[5,1-f]-as-triazin, sm.p. 228-230°C (krystallisert fra en blanding av etylacetat og eter) ble oppnådd fra 2-amino-7-cykloheksylmetyl-5-metylimidazo[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on (eksempel 25).

(g) 2-amino-7-cykloheksylmetyl-3,4-dihydro-5-metylimidazo[5,1-f]-as-triazin-hydrogenmaleat

2-amino-7-cykloheksylmetyl-3,4-dihydro-5-metyl-imidazo[5,1-f]-as-triazin (0,7 g) i etanol (50 ml) ble behandlet med maleinsyre (0,4 g) i eter (50 ml) og det faste stoff ble oppsamlet og krystallisert fra en blanding av metanol og etylacetat under dannelsen av et hvitt fast stoff med sm.p. 130-133°C.

Eksempel 2

(a) 2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-(2-metylbutyl)imidazo[5,1-f]-as-triazin

2-amino-5-metyl-7(2-metylbutyl)imidazo[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on (1,7 g) og litiumaluminiumhydrid (0,9 g) i diglym (50 ml, frisk destillert) ble under omrøring oppvarmet til 100°C i 4,5 timer og avkjølt. Vann (1 ml) ble tilsatt dråpevis

etterfulgt av 2n natriumhydroksyd (2 ml) og vann (1 ml). Det faste stoff ble frafiltrert, filtratet inndampet og resten ble krystallisert fra isopropanol. Produktet hadde et sm.p. på 207-213°C (63%). Det ble omdannet til dets hydroklorid, sm.p. 203-205°C, ved å behandle en løsning i etanol med hydrogenklorid i eter.

På lignende måte:

(b) 2-amino-7-cyklopentylmetyl-3,4-dihydro-5-metyl-imidazo[5,1-f]-as-triazin, sm.p. 194-198°C (49%) ble oppnådd fra 2-amino-7-cyklopentylmetyl-5-metylimidazo[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on (AH 12963). Det ble omdannet til dets hydroklorid, sm.p. 255-257°C,

(c) 2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7(3-metylbutyl)imidazo[5,1-f]-as-triazin-hydroklorid, sm.p. 167-172°C (krystallisert fra en blanding av etanol og etylacetat) ble oppnådd fra 2-amino-5-metyl-7(3-metylbutyl)-imidazo[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on (eksempel 25).

(d) 2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7(1-metylpropyl)-imidazo[5,1-f]-as-triazin, sm.p. 275-290°C og dets hydroklorid, sm.p. 170-187°C ble fremstilt fra 2-amino-5-metyl-7(1-metylpropyl)-imidazo[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on (AH 13014A).

Eksempel 3

(a) 5-metyl-7-propyl-2-propylaminoimidazo[5,1-f]-as-triazin-hydroklorid

3,4-dihydro-5-metyl-7-propyl-2-propylamino-imidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 12a) (1,44 g) og palladium på karbon-katalysator (2,8 g, 10%) i p-cymen (100 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i p-cymen i 3 timer. Katalysatoren ble frafiltrert og filtratet ekstrahert med 2N saltsyre (3. x 100 ml). Ekstraktene ble nøytralisert med kaliumkarbonat og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Etylacetatløsningen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet. Oljen i etylacetatet ble behandlet med en løsning av hydrogenklorid i eter. Det faste stoff ble oppsamlet og hadde et sm.p. på 201-206°C.

På lignende måte ble følgende forbindelser fremstilt:

(b) 2-benzylamino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin ble fremstilt fra 2-benzylamino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 12b). Det ble omdannet til dets hydrogenmaleat som hadde sm.p. 141-142°C.

(c) 5-metyl-2(2-fenyletylamino)-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin, sm.p. 124-128°C ble fremstilt fra 3,4-dihydro-5-metyl-2(2-fenetylamino)-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 12c). Det ble omdannet til dets hydroklorid, sm.p. 205-206°C.

(d) 2-isobutylamino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin, sm.p. 87-88°C, ble fremstilt fra 2-isobutylamino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 12f). Det ble omdannet til dets hydroklorid, sm.p. 201-213°C.

(e) 2-(3,4-dimetoksybenzylamino)-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin, sm.p. 158-160°C ble fremstilt fra 2-(3,4-dimetoksybenzylamino)3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 12d). Det ble omdannet til dets hydrogenmaleat, sm.p. 118-121°C.

(f) 2-amino-7-isobutyl-5-metylimidazo[5,1-f]-as-triazin, sm.p. 84-86°C ble fremstilt (72%) fra 2-amino-3,4-dihydro-7-isobutyl-5-metylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 1d). Det ble omdannet til dets hydroklorid som ble krystallisert fra en blanding av etanol og eter og hadde et sm.p. på 224-226°C (21%).

(h) 2-amino-4,5-dimetyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin ble fremstilt fra 2-amino-3,4-dihydro-4,5-dimetyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 16c). Det ble omdannet til dets hydrogenmaleat, sm.p. 155-156°C.

Eksempel 4

2-amino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-hydroklorid

2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 1a) (1 g) og palladium på karbonkatalysator (3 g) i dekalin (100 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 6 timer. Blandingen ble filtrert og avkjølt og ekstrahert med 2N saltsyre (2 x 100 ml). Ekstraktene ble gjort alkalisk med 2N natriumhydroksyd og ekstrahert med etylacetat. Etylacetatløsningen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet og residuet ble kromatografert på silisiumdioksyd (50 g) og ga et gult faststoff (0,32 g). Faststoffet ble løst i etylacetat og saltsyre tilsatt til løsningen. Hydrokloridet, sm.p. 146°C, ble felt ut fra løsningen.

Eksempel 5

N-(5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-metansulfonamid

N-(3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-

2-yl)-metan-sulfonamid-metansulfonat (eksempel 8) i vann ble behandlet med natriumbikarbonat. Løsningen ble fordampet og residuet ble ekstrahert med varm isopropanol. Ekstraktet ble inndampet under dannelsen av N-(3,4-dihydro-5-metyl-7-propyl-imidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-metan-sulfonamid. Dette sulfonamid (1,5 g) og 10% palladium på karbon-katalysator (3 g, 10%) i p-cymen (100 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 2,5 timer og avkjølt. Katalysatoren ble frafiltrert og filtratet ble fordampet. Residuet ble finfordelt med etylacetat under dannelsen av et gult faststoff, sm.p. 191-195°C. Det ble omdannet til dets hydrogenmaleatsalt, sm.p. 165-168°C.

Eksempel 6

(a) N-(3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-benzamid-hydrogenmaleat

2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 1a) (1,5 g) og benzoesyre (2,46 g) i metan-sulfonylchlorid (10 ml) ble oppvarmet til 140°C i 4 timer og avkjølt. Blandingen ble rystet flere ganger med eter og hellet over i vandig natriumkarbonat. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, ekstraktene tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet. Restløsningen ble løst i etylacetat og maleinsyre (1 g) i etylacetat (40 ml) ble tilsatt etterfulgt av eter (50 ml). Faststoffet ble oppsamlet og krystallisert fra en blanding av isopropanol og eter og hadde et sm.p. på 183-185°C.

På lignende måte:

(b) N-(3,4-dihydro-5-metyl-7-isobutylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-p-klorbenzamid, sm.p. 236-239°C ble fremstilt fra 2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-isobutylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 1d) og p-klor-benzoesyre. Det ble omdannet til dets hydrokloridsalt, sm.p. 240-247°C.

(c) N-(3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-isovaleramid-hydroklorid, sm.p. 233-235°C (krystallisert fra en blanding av isopropanol og eter) ble fremstilt under anvendelse av isovaleriansyre istedenfor benzoesyre.

Eksempel 7

N-etyl-N-(3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-acetamid-hydroklorid

2-etyl-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propyl-imidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 12e) (1,1 g) og acetylchlorid (1,65 ml) i

iseddik (10 ml) ble oppvarmet på dampbad i 16 timer. Eddiksyren ble avdestillert og residuet krystallisert fra en blanding av isopropanol og eter under dannelse av et faststoff med sm.p. 190-192°C (73%).

Eksempel 8

N-(3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazol[5,1-f]-as-triazin-2-yl)metansulfonamid-metansulfonat

2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-hydroklorid (eksempel 1b) (2,5 g) i metansulfonsyre-anhydrid (12 g) ble oppvarmet ved 140°C i 2 timer og avkjølt. Blandingen ble finfordelt flere ganger med eter og faststoffet krystallisert fra etanol under dannelse av et produkt med sm.p. 209-222°C (68%).

Eksempel 9

(a) N-(3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-acetamid-hydroklorid

2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 1a) (1,9 g) og acetylklorid (1,8 g) i eddiksyre (20 ml iseddik) ble oppvarmet ved 100°C i 3 timer. Løsningen ble inndampet under redusert trykk og residuet ble krystallisert fra en blanding av etanol og etylacetat under dannelse av et hvitt faststoff med sm.p. 302°C.

De følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte:

(b) N-(3,4-dihydro-7-isobutyl-5-metylimidazol[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-acetamid, sm.p. 269-271°C (krystallisert fra en blanding av etanol og eter) (utgangsmateriale eksempel 1d).

(c) N-(3,4-dihydro-7-isopropyl-5-metylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-acetamid, sm.p. 319-321°C (krystallisert fra en blanding av etanol og etylacetat (utgangsmateriale eksempel 1e).

(d) N-(3,4-dihydro-4,5-dimetyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-acetamid-hydroklorid, sm.p. 272-274°C (krystallisert fra en blanding av etanol og etylacetat) (utgangsmateriale eksempel 16c).

Eksempel 10

(a) N-(3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-formamid

2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 1a) (2,2 g) i maursyre (50 ml, 99%) ble oppvarmet

under tilbakesløp i 24 timer og inndampet under redusert trykk. Residuet ble omrørt med 2N natriumkarbonat og det faste stoff ble oppsamlet og tørket og hadde et sm.p. på 188,5-190,5°C. Dets hydrogenmaleatsalt hadde et sm.p. på 159-161°C (krystallisert fra en blanding av metanol og eter).

(b) På en lignende måte ble fremstilt N-(3,4-dihydro-5-metyl-7-isobutylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-formamid, sm.p. 209-211°C (krystallisert fra etylacetat) og dets hydroklorid, sm.p. 257-258°C (krystallisert fra en blanding av etanol og etylacetat).

Eksempel 11

N-(3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-butyramid-hydroklorid

2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 1a) (2 g) og butyrylchlorid (11 ml) i smørsyre (50 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 5,5 timer og avkjølt med is. 5N natriumhydroksyd ble langsomt tilsatt inntil blandingen var alkalisk og det faste stoff ble frafiltrert. Filtratet ble inndampet under redusert trykk og residuet ble omrørt i vandig natriumbikarbonat. Blandingene ble ekstrahert med etylacetat og ekstraktet tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble krystallisert fra metanol under dannelse av et hvitt faststoff med sm.p. 161-162°C.

Eksempel 12

(a) 3,4-dihydro-5-metyl-7-propyl-2-propylaminoimidazo[5,1-f]-as-triazin-hydroklorid

N-(3,4-dihydro-4-okso-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-propionamid-hydroklorid (5,08 g) og litium-aluminiumhydrid (5 g) i tørt tetrahydrofuran (300 ml) ble omrørt og oppvarmet under tilbakesløp i 60 timer og avkjølt. Vann (5 ml) ble tilsatt dråpevis etterfulgt av 5N natriumhydroksyd (5 ml) og vann (15 ml). Faststoffet ble frafiltrert og filtratet inndampet. Residuet ble løst i etanol og hydrogenklorid i eter ble tilsatt under dannelse av et faststoff som ble krystallisert fra en blanding av etanol og etylacetat og som hadde et sm.p. på 264-272°C.

På lignende måte:

(b) 2-benzylamino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-hydroklorid ble fremstilt fra N-(3,4-dihydro-4-okso-5-

metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-benzamid og hadde et sm.p. på 235-240°C.

(c) 3,4-dihydro-5-metyl-2(2-fenyletylamino)-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-hydroklorid, sm.p. 195-200°C ble oppnådd fra N-(3,4-dihydro-4-okso-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)fenylacetamid-metansulfonat.

(d) 3,4-dihydro-2-(3,4-dimetoksybenzylamino)-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin, sm.p. 120-123°C (66%) ble fremstilt fra N-(3,4-dihydro-4-okso-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-3,4-dimetoksybenzamid-metansulfonat.

(e) 2-etylamino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-hydrogenmaleat, sm.p. 129-130,5°C ble oppnådd fra N-(3,4-dihydro-5-metyl-4-okso-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-acetamid-hydroklorid

(f) 3,4-dihydro-2-isobutylamino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin, sm.p. 157-167°C og dets hydroklorid, sm.p. 271-276°C ble fremstilt fra N-(3,4-dihydro-4-okso-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-isobutyramid-hydroklorid.

Eksempel 13

2-metylamino-3,4-dihydro-5-metyl-7-isobutylimidazo[5,1-f]-as-triazin-hydroklorid

N-(3,4-dihydro-5-metyl-7-isobutylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-formamid (eksempel 10b) (1 g) og litiumaluminiumhydrid (0,9 g) i tørt tetrahydrofuran (60 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 4,5 timer og avkjølt. Vann (1 ml) ble tilsatt dråpevis etterfulgt av 5N natriumhydroksyd (1 ml) og vann (3 ml). Blandingen ble filtrert og filtratet inndampet. Residuet i etanol ble behandlet med hydrogenklorid i eter og faststoffet ble krystallisert fra en blanding av etanol og etylacetat og hadde et sm.p. på 290-293°C (d).

Eksempel 14

2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-4-fenyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-hydroklorid

2-amino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 4) (1,9 g) i tørt tetrahydrofuran (75 ml) ble tilsatt til fenylmagnesiumbromid (fra brombenzen 7,85 g) og magnesium (1,2 g) i eter (60 ml) og blandingen ble omrørt i 5 timer. Mettet vandig ammoniumsulfat (50 ml) ble tilsatt og det organiske

lag ble fraseparert, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Faststoffet ble krystallisert fra vandig etanol og tørket og hadde et sm.p. på 278-279°C. Faststoffet i etanol ble behandlet med hydrogenklorid i eter og faststoffet ble oppsamlet og krystallisert fra en blanding av etanol og eter og hadde et sm.p. på 179-181°C.

(b) På lignende måte ble 2-amino-3,4-dihydro-4(p-metoksyfenyl)-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-hydroklorid ble fremstilt fra p-metoksyfenylmagnesiumbromid og 2-amino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 4) og hadde et sm.p. på 178-181°C.

Eksempel 15

4-allyl-2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-hydrogenmaleat

Allylklorid (9,9 ml) i vannfritt tetrahydrofuran (75 ml) ble tilsatt til magnesiumdreiespon (2,9 g) i vannfritt tetrahydrofuran (30 ml). Når omsetningen var fullført, ble 2-amino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 4) (1,93 g) i vannfritt tetrahydrofuran (20 ml) tilsatt og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Ammoniumklorid (6,5 g) i vann (25 ml) ble tilsatt og det organiske lag fraskilt, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet. Det faste stoff i etylacetat (100 ml) ble behandlet med maleinsyre (1,7 g) i etylacetat (100 ml) og det faste stoff ble oppsamlet og krystallisert fra en blanding av isopropanol og eter og hadde et sm.p. på 229-231°C.

Eksempel 16

(a) 2-amino-3,4-dihydro-4,5-dimetyl-7-isobutylimidazo[5,1-f]-as-triazin-hydroklorid

2-amino-3,4-dihydro-7-isobutyl-5-metylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 3f) (2 g) i tørr eter (50 ml) ble tilsatt til metylmagnesiumjodid (fremstilt fra magnesium (1,17 g) og metyljodid (2,56 ml) i eter (50 ml). Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer og ble bortsatt over natten. Vandig ammoniumklorid (100 ml, 1%) ble tilsatt og eterlaget fraskilt. Det vandige lag ble bortsatt i 4 døgn og det faste stoff som krystalliserte ut, ble oppsamlet og krystallisert fra en blanding av etanol og etylacetat og hadde et sm.p. på 265-267°C. (Hydrokloridet hadde et sm.p. på 142-143°C).

(b) På lignende måte ble 2-amino-3,4-dihydro-4-etyl-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin ble fremstilt fra 2-amino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 4) og etylmagnesiumbromid. Det ble isolert som dets hydrokloridsalt som ble krystallisert fra en blanding av isopropanol og eter og hadde et sm.p. på 170-172°C.

(c) 2-amino-3,4-dihydro-4,5-dimetyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin, sm.p. 268-271°C (krystallisert fra etylacetat) og dets hydroklorid, sm.p. 252-254°C (krystallisert fra en blanding av etanol og eter) ble fremstilt fra 2-amino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 4) og metylmagnesiumjodid.

Eksempel 17

N-(4-benzyl-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-acetamid-hydroklorid

2-amino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 4) (1,9 g) ble tilsatt til benzylmagnesiumklorid (fremstilt fra benzylklorid (6,3 g) og magnesium (1,2 g)) i eter (400 ml) og blandingen ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Vandig ammoniumklorid (50 ml, 20%) ble tilsatt og det vandige lag fraskilt og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktene ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet og residuet ble kromatografert på silikagel (100 g). Fraksjoner eluert med etylacetat ble kassert. Fraksjonene eluert med en blanding av etylacetat og metanol (4:1) ble inndampet under dannelse av 2-amino-4-benzyl-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin som en gummi (0,83 g). Denne gummi (0,7 g) og acetylklorid (0,3 g) i iseddik (10 ml) ble oppvarmet ved 100°C i 2,5 timer. Eddiksyre ble avdestillert og residuet krystallisert fra en blanding av etanol og etylacetat under dannelse av et hvitt faststoff, sm.p. 240-241°C.

Eksempel 18

(a) 5-(2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-4-yl)-barbitursyre

Barbitursyre (1,36 g) og 2-amino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 4) (2 g) i vann (60 ml) ble omrørt i 1,75 timer. Det faste stoff ble oppsamlet og krystallisert fra vann under dannelse av et faststoff med sm.p. 256-258°C.

(b) 5-(2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-4-yl)barbitursyre-hydroklorid

5-(2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-4-yl)barbitursyre (0,5 g) i etanol (10 ml) ble behandlet med en løsning av hydrogenklorid i eter. Det faste stoff ble oppsamlet og krystallisert fra en blanding av metanol og eter og hadde et sm.p. på 200-205°C.

Eksempel 19

2-amino-3,4-dihydro-4(4,4-dimetyl-2,6-dioksocykloheksyl)-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin

2-amino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 4) (1 g) i vandig etanol (20 ml, 1:1) og 5,5-dimetylcykloheksan-1,3-dion (1 g) i vandig etanol (20 ml, 1:1) ble blandet. Det faste stoff ble oppsamlet og tørket og hadde et sm.p. på 243°C.

Eksempel 20

2-amino-3,4-dihydro-4(p-metoksyfenacyl)-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-hydroklorid

2-amino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 4) (1,9 g), p-metoksyacetofenon (1,65 g) og konsentrert saltsyre (2 ml) i etanol (50 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 1,5 timer. Løsningsmidlet ble avdestillert og residuet behandlet med 2N natriumkarbonat. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat og ekstraktet tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble krystallisert fra en blanding av etylacetat og lett petroleum og hadde et sm.p. på 193-195°C. Det faste stoff i etanol (20 ml) ble behandlet med hydrogenklorid i eter. Blandingen ble videre fortynnet med eter og faststoffet som krystalliserte ut fra en blanding av isopropanol og eter, hadde et sm.p. på 122°C.

Eksempel 21

2-amino-3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-4-sulfonsyre

Natriummetabisulfitt (1,5 g) i vann (45 ml) ble tilsatt til 2-amino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin (eksempel 4) (1,9 g) i etanol (20 ml). Faststoffet ble oppsamlet og tørket og hadde et sm.p. på 232-234°C.

Eksempel 222-dietylamino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-hydroklorid

N-etyl-N-(3,4-dihydro-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)acetamid-hydroklorid (eksempel 7) (4,1 g) og litiumaluminiumhydrid (3,3 g) i en blanding av dimetyldigol (130 ml) og dietyldigol (150 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 24 timer og derefter avkjølt. Vann (3,37 ml) ble tilsatt etterfulgt av vandig natriumhydroksyd (3,3 ml) og vann (9,8 ml). Faststoffet ble frafiltrert og filtratet inndampet. Residuet ble kromatografert på aktivt aluminiumoksyd (300 g) under anvendelse av etylacetat som eluent. De første 400 ml av eluatet ble kassert og en fraksjon (900 ml) ble så oppsamlet og inndampet under dannelse av en olje. Denne olje (1,1 g) og palladium på karbon-katalysator (1 g, 10%) i p-cymen (60 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 30 minutter, avkjølt og filtrert. Filtratet ble rystet med 2N saltsyre (3 x 25 ml) og den vandige syreløsning ble separert og nøytralisert ved tilsetning av kaliumkarbonat. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat og ekstraktene ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet i eter ble behandlet med en løsning av hydrogenklorid i vannfri eter. Faststoffet ble krystallisert fra en blanding av etylacetat og eter under dannelse av et produkt med sm.p. 83-84°C.

Fremstilling I (utgangsmateriale)N-(3,4-dihydro-5-metyl-4-okso-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-2-fenylacetamid-metansulfonat

En blanding av 2-amino-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-hydroklorid (3,0 g), metansulfonylchlorid (1,6 ml, 2,36 g) og fenyleddiksyre (15 g) ble omrørt og oppvarmet ved 140°C i 3,5 timer. Blandingen fikk avkjøles og ble så fortynnet med eter (75 ml). Det skilte seg ut en olje som forandret seg til et brungult faststoff. Dette ble oppsamlet, vasket med eter og omkrystallisert fra etanol-etylacetat under dannelse av metansulfonatsaltet av fenylacetamidet som hvite nåler, sm.p. 214-219°C.

Ved en lignende fremgangsmåte ble fremstilt:

N-(3,4-dihydro-5-metyl-4-okso-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-propionamid-hydroklorid, sm.p. 252-257°C (sintrer ved 248°C) (fra etanol-etylacetat).

N-(3,4-dihydro-4-okso-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-isobutyramid-hydroklorid, sm.p. 248-255°C (fra etanol).

N-(3,4-dihydro-4-okso-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-benzamid-metansulfonat, sm.p. 198-200,5°C (fra etylacetat).

N-(3,4-dihydro-4-okso-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-3,4-dimetoksybenzamid-metansulfonat, sm.p. 211-213,5°C (fra etanol).

I disse reaksjoner ble toluen brukt som et ko-løsningsmiddel.

Fremstilling II (utgangsmateriale)

2-amino-7-isopropyl-5-metylimidazo[5,1-f]-as-triazin-4-on

N-[1-(3-amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-okso-as-triazin-6-yl)-etyl]-isobutyramid

3-amino-2-benzyl-6-(1-aminoetyl)-as-triazin-5-(2H)-on (1 g) og smørsyreanhydrid (0,75 ml) i 1,4-dioksan (20 ml) ble omrørt i noen timer ved romtemperatur. Eter ble tilsatt og faststoffet ble oppsamlet og krystallisert fra etylacetat. Det hadde et sm.p. på 226-228°C.

På lignende måte ble N-[1-(3-amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-okso-as-triazin-6-yl)etyl]-isovalerianamid, sm.p. 149,5°C fremstilt fra 3-amino-2-benzyl-6-(1-aminoetyl)-as-triazin-5-(2H)-on og isovaleriansyreanhydrid.

N-[1-(3-amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-okso-as-triazin-6-yl)etyl]-cykloheksylacetamid, sm.p. 200-202°C (omkrystallisert fra metanol) ble oppnådd fra 3-amino-2-benzyl-6-(1-aminoetyl)-as-triazin-5-(2H)-on og cykloheksyleddiksyreanhydrid.

N-[1-(3-amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-okso-as-triazin-6-yl)-etyl]-4-metyl-valerianamid

4-metylvaleriansyre (0,5 g) og metylamin (0,44 g) i dioksan (25 ml) ble behandlet med pivaloylklorid (0,5 g) i dioksan (25 ml) og blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Faststoffet ble frafiltrert og 3-amino-2-benzyl-6-(1-aminoetyl)-as-triazin-5-(2H)-on (1 g) ble tilsatt. Blandingens ble omrørt i 24 timer ved romtemperatur og eter (300 ml) ble tilsatt. Faststoffet ble oppsamlet og krystallisert fra etanol. Produktet hadde et sm.p. på 188-190°C.

På lignende måte ble følgende forbindelser fremstilt fra 3-amino-2-benzyl-6-(1-aminoetyl)-as-triazin-5-(2H)-on og den hensiktsmessig syre.

N-[1-(3-amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-okso-as-triazin-6-yl)-ethyl]-3-metyl-valerianamid, sm.p. 212-215°C (fra etanol).

N-[1-(3-amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-okso-as-triazin-6-yl)-ethyl]-2-metylbutyramid, sm.p. 233-235°C (fra etanol).

N-[1-(3-amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-okso-as-triazin-6-yl)-ethyl]-cyklopentylacetamid, sm.p. 195-196,5°C (fra en blanding av etanol og eter).

N-[1-(3-amino-4,5-dihydro-5-okso-as-triazin-6-yl)-ethyl]-isobutyramid-hydroklorid

N-[1-(3-amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-okso-as-triazin-6-yl)-ethyl]-isobutyramid (14,2 g), 2N saltsyre (50 ml) og palladiumoksyd på karbonkatalysator (2 g) og etanol (250 g) ble rystet med hydrogen ved atmosfæretrykk og romtemperatur. Katalysatoren ble frafiltrert og filtratet inndampet under dannelse av et produkt med sm.p. 310-314°C.

På lignende måte ble følgende forbindelser fremstilt:

N-[1-(3-amino-4,5-dihydro-5-okso-as-triazin-6-yl)-ethyl]-isovalerianamid, sm.p. 281°C.

N-[1-(3-amino-4,5-dihydro-5-okso-as-triazin-6-yl)-ethyl]-cykloheksylacetamid, sm.p. 200-202°C.

N-[1-(3-amino-4,5-dihydro-5-okso-as-triazin-6-yl)ethyl]-4-metylvalerianamid, sm.p. 280-283°C.

N-[1-(3-amino-4,5-dihydro-5-okso-as-triazin-6-yl)ethyl]-3-metylvalerianamid, 298-300°C.

N-[1-(3-amino-4,5-dihydro-5-okso-as-triazin-6-yl)ethyl]-2-metylbutyramid, sm.p. 268-270°C.

N-[1-(3-amino-4,5-dihydro-5-okso-as-triazin-6-yl)-ethyl]-cyklopentylacetamid, sm.p. 313-315°C.

2-amino-7-isopropyl-5-metylimidazo[5,1-f]-as-triazin-4-(3H)-on

N-[1-(3-amino-4,5-dihydro-5-okso-as-triazin-6-yl)ethyl]-isobutyramid (1 g) i polyfosforsyre (10 g) ble oppvarmet ved 150°C i 1 time, avkjølt og hellet over is. Løsningen ble nøytralisert ved tilsetning av natriumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Ekstrakten ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet under dannelse av et produkt med sm.p. 310-314°C.

På lignende måte ble følgende forbindelser fremstilt:

2-amino-7-isobutyl-5-metylimidazo[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on, sm.p. 251°C.

2-amino-7-cykloheksylmetyl-5-metylimidazo[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on, sm.p. 278-283°C.

2-amino-5-metyl-7(3-metylbutyl)imidazo[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on, sm.p. 251-255°C.

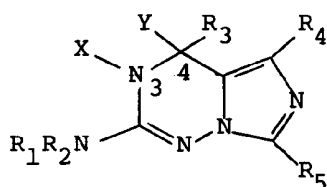
2-amino-5-7(2-metylbutyl)imidazo[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on, sm.p. 220-232°C.

2-amino-5-metyl-7(1-metylbutyl)imidazo[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on, sm.p. 262-268°C.

2-amino-7-cyklopentylmetyl-5-metylimidazo[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on, sm.p. 159-160°C.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive imidazo[5,1-f]-as-triaziner med den generelle formel



(I)

hvor

X og Y kan bety hydrogen eller sammen danner en binding,

R₁ og R₂, som kan være like eller forskjellige, betyr hydrogen,
 en alkylgruppe inneholdende fra 1-6 karbonatomer,
 en alkylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer substituert med en
 fenylgruppe som kan være substituert med et halogenatom eller
 én eller flere metoksygrupper,
 en alkanoylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer,
 en benzoylgruppe som kan være substituert med et halogenatom,
 eller en alkylsulfonylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer i
 alkyl delen,

R₃ betyr et hydrogenatom,

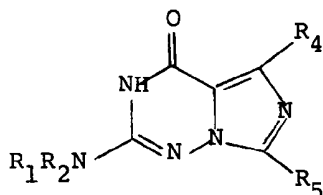
en alkylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer,

en alkylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer substituert med en fenylgruppe,
 en alkenylgruppe inneholdende 2-6 karbonatomer, eller
 en fenylgruppe som kan være substituert med én eller flere metoksygrupper,

R_4 betyr et hydrogenatom, eller
 en alkylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer,

R_5 betyr et hydrogenatom,
 en fenylgruppe,
 en alkylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer,
 en alkylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer substituert med en C_3-C_7 cykloalkylgruppe,

og farmakologisk godtagbare salter derav, og addisjonsprodukter med barbitursyre, 5,5-dimetyl-cykloheksan-1,3-dion, p-metoksyacetofenon og sulfonsyre, k a r a k t e r i s e r t v e d a t et imidazotriazinon med formelen:



(II)

hvor R_1 , R_2 , R_4 og R_5 har de ovenfor angitte betydninger, reduseres, og derefter utføres eventuelt ett eller flere av de følgende ytterligere trinn:

(a) for fremstilling av de forbindelser hvor X og Y betyr en ytterligere binding, dehydrogeneres forbindelsen med formel I hvor X og Y begge betyr hydrogen,

(b) for fremstilling av forbindelser hvor R_1 og/eller R_2 betyr en alkanoyl-, en eventuelt med et halogenatom substituert benzoyl- eller en alkansulfonylgruppe, acyleres forbindelsen med formel I hvor R_1 og/eller R_2 betyr hydrogen, alkyl eller en alkylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer substituert med en fenylgruppe som kan være substituert med et halogenatom eller én eller flere metoksygrupper,

(c) for fremstilling av forbindelser hvor R_1 og/eller R_2 er alkyl eller alkyl inneholdende 1-6 karbonatomer substituert med en fenylgruppe som kan være substituert med et halogenatom eller én eller flere metoksygrupper, reduseres forbindelser med formel I hvor R_1 og/eller R_2 er alkanoyl som kan være substituert med en fenylgruppe som kan være substituert med et halogenatom eller én eller flere metoksygrupper,

(d) for fremstilling av forbindelser hvor R_3 er forskjellig fra hydrogen, utskiftes hydrogenatomet i R_3 -stillingen med en gruppe som er forskjellig fra hydrogen, under anvendelse av en organometallisk forbindelse,

(e) for fremstilling av addisjonsprodukter av forbindelsen med formel I, omsettes en forbindelse med formel I hvor X og Y betyr en ytterligere binding, med natriummetabisulfitt, barbitursyre, 5,5-dimetyl-cykloheksan-1,3-dion eller p-metoksyacetofenon,

(f) for fremstilling av et farmakologisk godtagbart salt, omdannes forbindelsen med formel I til et slikt salt.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av 2-amino-5-metyl-7-propyl-imidazo[5,1-f]-as-triazin, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes et utgangsmateriale med formel II hvor R_1 og R_2 er hydrogen, R_4 er metyl og R_5 er propyl, og den dannede forbindelse underkastes dehydrogenering.