

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) Lajstromszám:

208 693 B

(21) A bejelentés száma: 587/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 02. 22.

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 471/14
C 07 D 487/04
C 07 D 495/14
A 61 K 31/505

(40) A közzététel napja: 1992. 12. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 12. 28. SZKV 93/12

(72) Feltalálók:

dr. Reiter József 22,5%, Budapest (HU)
Zsila Gizella 10%, Budapest (HU)
Gigler Gábor 7%, Budapest (HU)
Berecz Gábor 22,5%, Nagykőrös (HU)
dr. Petőcz Lujza 8%, Budapest (HU)
dr. Fekete Márton 7%, Budapest (HU)
Szécseyné Hegedűs Mária 5%, Budapest (HU)
dr. Rohácsné Zamkovaja Ludmila 4%, Budapest (HU)

(72) Feltalálók:

Szirtné Kiszelly Enikő 4%, Budapest (HU)
dr. Görgényi Frigyes 5%, Budapest (HU)
dr. Csörgő Margit 5%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

EGIS Gyógyszergyár, Budapest (HU)

(54) Eljárás 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-származékok és ezek karbociklussal, tetrahidro-tiofurán-, tetrahidro-tiopirán- vagy tetrahidro-piridingyűrűvel kondenzált származékainak, valamint e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeknek előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-származékok és ezek karbociklussal, tetrahidro-tiofurán-, tetrahidro-tiopirán- vagy tetrahidro-piridin-gyűrűvel kondenzált származékainak, valamint e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeknek előállítására. A képletben

a) R¹ és R² együttesen -(CH₂)_k-csoportot képvisel, ahol k 3 és 12 közötti értéket vehet fel, és ebben az esetben

Q jelentése polimetilén-imino-, morfolino- vagy adott esetben helyettesített piperazino-csoport, -S(O)_pR³- vagy -NR⁴R⁵-csoport,

Z jelentése -NR⁷R⁸- vagy -SR⁹-csoport;

b) R¹ és R² együttesen -(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-csoportot képvisel, ahol

n jelentése 0, 1 vagy 2 és m jelentése 1, 2 vagy 3, de n és m összege 2 vagy 3 és ebben az esetben

Q jelentése morfolinocsoport, -SR³- vagy -NR⁴R⁵-csoport,

Z jelentése -NR⁷R⁸-csoport, vagy

c) R¹ és R² együttesen -(CH₂)_n-N(R⁶)-(CH₂)_m-cso-

portot képvisel, ahol n és m egymástól függetlenül 1 vagy 2, de n és m összege 3 és

R⁶ jelentése fenil-alkil-csoport, és ebben az esetben

Q jelentése -SR³-csoport,

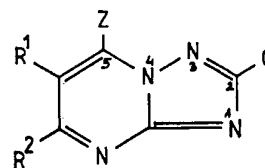
Z jelentése -NR⁷R⁸-csoport, vagy

d) R¹ jelentése hidrogénatom és R² 1-7 szénatomos alkilcsoportot képvisel, és ebben az esetben

Q jelentése 5-7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-, morfolino- vagy piperazino-csoport,

Z jelentése -NR⁷R⁸-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes pozitív inotróp és antianginás hatásúak.



(I)

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-származékok és ezek karbociklussal, tetrahidro-tiofurán-, tetrahidro-tiopirán- vagy tetra-hidro-piridin-gyűrűvel kondenzált származékainak, valamint gyógyászatilag alkalmas sóiknak előállítására. A találmány tárgya továbbá eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként ezeket a vegyületeket tartalmazzák.

A találmány szerint előállítható vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők. A képletben

a) R^1 és R^2 együttesen $-(CH_2)_k$ -csoportot képvisel, ahol k 3 és 12 közötti értéket vehet fel, és ebben az esetben

Q jelentése 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-, morfolino- vagy adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített piperazincsoport,

$S(O)_pR^3$ - vagy NR^4R^5 -csoport, ahol

p jelentése 0, 1 vagy 2,

R^3 jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, adott esetben a fenilgyűrűn halogénatommal vagy nitrocsoporttal helyettesített fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport vagy di-(1–4 szénatomos alkil)-amino-(1–4 szénatomos alkil)-csoport,

Z jelentése NR^7R^8 csoport, ahol

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben hidrox-, karboxi- vagy 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített 1–7 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, 3–8 szénatomos cikloalkil-, 1-adamantil-, mono vagy di-(1–4 szénatomos alkil)-amino-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, illetve adott esetben a fenilgyűrűn egy vagy két halogénatommal vagy egy 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino- csoporttal, morfolino-, piperazino-, illetve 1-, 2- vagy 3-indolil-csoporttal vagy morfolino-karbonil-csoporttal vagy a 4-es helyzetben hidrox-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot tartalmazó piperazino-karbonil-csoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy

R^7 és R^8 a közbezárt nitrogénatommal együtt 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-csoportot, morfolino-csoportot, vagy adott esetben a 4-es helyzetben fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal vagy 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy adott esetben hidrox-csoportot tartalmazó 1–4 szénatomos alkil-csoporttal helyettesített piperazino-csoportot képvisel; vagy

Z jelentése $S-R^9$ csoport, ahol

R^9 jelentése adott esetben 1–4 szénatomos alkoxi-kar-

bonil-csoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy

b) R^1 és R^2 együttesen $(CH_2)_n-S-(CH_2)_m$ -csoportot képvisel, ahol

n jelentése 0, 1 vagy 2 és m jelentése 1, 2 vagy 3, de n és m összege 2 vagy 3, és ebben az esetben

Q jelentése morfolinocsoport, SR^3 - vagy NR^4R^5 -csoport, ahol

R^3 jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport,

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül 1–7 szénatomos alkilcsoport,

Z jelentése NR^7R^8 -csoport, ahol

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, hidroxicsoporthal vagy 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-csoporttal, morfolino vagy piperazino-csoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy

c) R^1 és R^2 együttesen $(CH_2)_n-N(R^6)-(CH_2)_m$ -csoportot képvisel, ahol n és m egymástól függetlenül 1 vagy 2, de n és m összege 3, és

R^6 jelentése fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, és ebben az esetben

Q jelentése SR^3 -csoport, ahol

R^3 jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport,

Z jelentése NR^7R^8 -csoport, ahol

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport, 5–7 gyűrűtagszámú polimetilénimino-csoporttal, morfolino- vagy piperazino-csoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy

d) R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 1–7 szénatomos alkilcsoportot képvisel, és ebben az esetben

Q jelentése 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-, morfolino- vagy piperazino-csoport,

Z jelentése NR^7R^8 -csoport, ahol

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül adott esetben hidroxicsoporthal helyettesített 1–7 szénatomos alkilcsoport vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, vagy

R^7 és R^8 a közbezárt nitrogénatommal együtt 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-, morfolino- vagy piperazino-csoportot képvisel.

A találmány felöleli az (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges tautomer formáját is.

A találmány szerinti vegyületekhez hasonló szerkezetű származékok közül legismertebb a koszorúér-tágító hatású 5-dietil-amino-7-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin, közismert nevén trapidil. Előállítására több eljárást dolgoztak ki, ezek azonban mind megegyeznek abban, hogy egy alkalmas úton előállított 5-klór-származékot dietil-aminnal reagáltatnak (pl.

280 006, 255 977, 283 623 és 326 578 sz. NDK-beli szabadalmi leírások).

A 225 695, 250 931, 256 327 és 256 328 sz. NDK-beli szabadalmi leírások Q helyén alkil-láncot, dialkil-amino-alkil-láncot, illetve R¹ helyén dialkil-amino-alkil-láncot tartalmazó trapidil-származékokat ismertetnek, melyeket szintén a megfelelő 5-klór-vegyület megfelelő aminnal történő reagáltatása útján állítanak elő.

Rokon szerkezetű vegyületek előállításáról számol be a 4 036 840 sz. USA-beli szabadalmi leírás is, amely Q helyén benzil-tio-csoportot tartalmazó származékokat ismertet.

A 280 111 sz. NDK-beli szabadalmi leírásból R¹ és R² helyén együttesen butilén-láncot tartalmazó triciklusos trapidil-analógok ismerhetők meg.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati-lag alkalmas sóik értékes biológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. A vegyületekre elsősorban szívizom-összehúzódot fokozó (pozitív inotróp) és vazopressinnel előidézett koszorúérgörcs-gátló (ún. antianginás) aktivitás jellemző. Ezen hatásokat akut gyulladásgátló, gyomorfekély- és sósavszekréció-gátló, valamint enyhébb trankvilláns jellegű, görcsgátló, fájdalomcsillapító és Veilemerke-aggregáció-gátló hatás egészíti ki.

A leírásban használt „alkilcsoport” kifejezésen egyenes vagy elágazó szénláncú, a megadott számú szénatomot tartalmazó alkilcsoportok értendők (pl. metil, etil, terc. butil, n-butil, n-decil stb.). Az „alkenilcsoport” kifejezésen a megadott számú szénatomot tartalmazó alkenilcsoportok (pl. allil, butenil stb.), „fenil-alkil-csoport”-on az adott szénatomszámú alkilcsoportot tartalmazó fenil-alkil-csoportok (pl. benzil, 1-fenil-etil, 2-fenil-etil stb.) értendők. Az „alkil-amino-alkil”-csoportok és a „dialkil-amino-alkil”-csoportok a megadott számú szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat tartalmazza (pl. metil-amino-metil, metil-amino-etil, etil-amino-izopropil, dimetil-amino-etil, diizopropil-amino-etil stb.).

Az „5-7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-csoport”-on pirrolidino-, piperidino-, illetve hexahidrozepin-1-il-csoportot értünk.

Az „1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport” pl. metoxi-karbonil-, etoxikarbonil-, butoxi-karbonil-csoport lehet. A „3-8 szénatomos ciklo-alkilcsoport” pl. ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, ciklohexil stb. lehet). A „halogénatom” kifejezés felöleli mind a négy halogénatomot (fluor, klór, bróm és jód).

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati-lag alkalmas sóit szervesen vagy erős szerves savakkal képezhetjük. A gyógyászati-lag alkalmas sók közül elsősorban a hidrokloridokat, hidrobromidokat, szulfátokat, citrátokat, maleinátokat, fumarátokat és etánszulfonátokat említjük meg.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselői az alábbi vegyületek, valamint gyógyászati-lag alkalmas sóik:

2-(metil-tio)-5-[N-(3-morfolino-propil)-amino]-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-b]kinazolin;
5-(dietyl-amino)-7-metil-2-morfolino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin;

2-(1-metil-etil-tio)-5-[N-(3-morfolino-propil)-amino]-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-b]kinazolin;
2-(metil-tio)-5-[N-(2-piperidino-etil)-amino]-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-b]kinazolin.

5 Találmányunk szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű triazol-származékokat – a képletben Q, R¹ és R² jelentése a fent megadott, L halogénatomot, O-trialkil-szilil-csoportot, O-alkil- vagy O-aril-szulfonil-csoportot jelent – valamely (III) általános képletű aminnal vagy tiollal – a képletben Z jelentése a fent megadott – reagáltatunk, majd kívánt esetben egy ily módon kapott (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon gyógyászati-lag alkalmas savaddíciós sójává alakítjuk, vagy adott esetben savaddíciós sójából felszabadítjuk vagy más savaddíciós sójává alakítjuk.

Amennyiben a reakciót aminnal, vagyis Z helyén –NR⁷R⁸-csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyülettel végezzük, nincs szükség külön oldószer alkalmazására, ha 1 mól triazol-származékokra számítva legalább 2 mól mennyiségű amin alkalmazunk. Ekvimoláris mennyiségű amin vagy Z helyén –SR⁹ csoportot tartalmazó tiol alkalmazása esetén viszont a reakciót oldószerben hajtjuk végre. Azokat a vegyületeket, amelyeknek (II) általános képletében L halogénatomot, O-alkil-szulfonil- vagy O-arilszulfonil-csoportot képvisel, protikus, poláros aprotikus vagy apoláros aprotikus oldószerben, bázikus savmegkötő szer jelenlétében reagáltatjuk a (III) általános képletű vegyülettel. Protikus oldószerként előnyösen alifás alkoholokat vagy diolokat, poláros aprotikus oldószerként előnyösen acetonitrilt, dimetilformamidot vagy tetrahidrofuránt, apoláros aprotikus oldószerként előnyösen benzolt vagy valamely homológját, 1,2-diklór-etánt, klórbenzolt vagy kloroformot alkalmazhatunk. Bázikus savmegkötő szerként előnyösen valamely tercier bázis, pl. trietilamin alkalmazható.

Azoknak a vegyületeknek, amelyeknek (II) általános képletében L O-trialkil-szilil-csoportot képvisel, ekvimoláris mennyiségű aminnal vagy Z helyén –SR⁹ csoportot tartalmazó tiollal történő reagáltatásakor poláros aprotikus vagy apoláros aprotikus oldószer alkalmazunk. Poláros aprotikus oldószerként előnyösen acetonitrilt, dimetilformamidot vagy tetrahidrofuránt, apoláros aprotikus oldószerként előnyösen benzolt vagy valamely homológját, 1,2-diklór-etánt vagy kloroformot alkalmazhatunk. Eljárhatunk úgy is, hogy a (II) általános képletű O-trialkil-szilil-észtert magában az előállítási reakcióelegyében reagáltatjuk a (III) általános képletű aminnal vagy tiollal. Ebben az esetben a (II) általános képletű vegyület előállításához felhasznált szililezőszer feleslege szolgálhat oldószerként.

A reakciót szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer vagy feleslegben alkalmazott amin forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük, előnyösen 30–80 °C-on dolgozunk.

A kapott (I) általános képletű vegyületek a reakcióelegyekből önmagukban ismert módszerekkel egyszerűen kinyerhetők. A reakcióelegyből közvetlenül vagy

víz hozzáadása után kristályosan kiválnak s leszűrhetők. Amennyiben a víz hozzáadására olajosan válnak ki, úgy vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel kirázzhatók, majd bepárlás után önmagukban ismert módszerekkel tisztíthatók.

A (II) általános képletű vegyületek kísérleteink szerint az irodalomból ismert (IV) általános képletű vegyületekből állíthatók elő oly módon, hogy azok oxo-csoportját ásványi savhalogeniddel, szililezőszerrel vagy alkil- vagy arilszulfonsav-halogeniddel kilépő csoporttá alakítjuk (T/61 307 közzétételi számú magyar szabadalmi bejelentés).

A (III) általános képletű aminok és tiolok kereskedelmi termékek.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes pozitív inotróp és antianginás hatást tanúsítanak. Ezen hatásokat akut gyulladásgátló, gyomorfekély- és sósavszekréció-gátló-, valamint enyhébb trunkvilláns jellegű, görcsgátló, fájdalomcsillapító és Veilemerke-aggregáció-gátló hatás egészíti ki.

Vegyületeink hatékonyságát az alábbi tesztekkel szemléltetjük:

1. Pozitív inotróp hatás vizsgálata altatott macskán
Módszer:

Kísérleteinket chloralose-urethánnal (40/300 mg/kg ip. 1 ml/kg térfogatban) altatott mindkét nemű macskákon végeztük. A bal kamrába a jobb arteria subclavián keresztül polietilén katétert vezetünk. A bal kamrai nyomásgörbe idő szerinti első deriváltjával (dP/dt) mértük az inotróp hatást. A bal artéria femorálisból az artéria abdominális felső harmadába vezetett polietilén katéter segítségével mértük a vérnyomást. Mindkét nyomásmérésnél Statham P23Db transducert és HSE (Hugo Sachs Electronics) végerősítőket használtunk. A kapott jeleket Lineacorder Mark VII WR 3101 típusú poligráffal regisztráltuk. A vizsgálandó anyagokat a bal vena femorálisba vezetett polietilén kanülön át adagoltuk. A vegyületek hatásának jellemzésére a maximális pozitív inotróp választ (dP/dt max%) közöljük.

A kapott adatokat az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat
Pozitív inotróp hatás

Vegyület (példa)	Dózis (mg/kg iv.)	DP/dt max. %
30.	1	22,3
	5	53,8
	10	86,8
8.	1	42,8
	5	76,0
	10	86,3
19.	1	35,0
	5	72,8
	10	90,6
31.	1	46,5
	5	130,8
	10	129,0

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Vegyület (példa)	Dózis (mg/kg iv.)	DP/dt max. %
23.	1	36,2
	5	97,6
	10	130,2
40.	1	66,3
53.	0,5	35,5
	1,0	48,0
	5,0	95,0
	10,0	93,6
Amrinon	1,0	19,0
	5,0	53,9
	10,0	48,3
Trepidil	1,0	56,4
	5,0	67,9
	10,0	42,3

A vegyületek dózisarányosan növelik a szív-izomerő egyik jellemző mérőszámát, a dP/dt értéket (pozitív inotróp hatás), ugyanakkor mindkét referens esetben a hatás 50% körüli értéken marad még a legmagasabb dózis, 10 mg/kg adagolásánál is. Azonos dózisokat tekintve vegyületeink általában 1,5–3,5-ször hatékonyabbak, mint a referens vegyületek.

2. Antianginás hatás vizsgálata patkányon
Módszer:

Kísérleteinket 180–220 g tömegű patkányokon végeztük. Az állatokat chloralose-urethánnal narkotizáltuk (70–700 mg/kg ip.). Az EKG-t tülelektrodok segítségével standard II. elvezetésben regisztráltuk. Az antianginás hatás vizsgálatát Leitold módszerével végeztük Leitold, M., Laufen, H.: *Arzneimittel Forschung* 33; 1117–1121 (1983). A kísérletes koronária elégtelenséget vazopressinnel (1 NE/kg) iv. hoztuk létre. Mértük a T-hullám nagyságát, a vazopressin adagolása előtt és után, a kontroll és kezelt csoportban. A vizsgált anyagokat intravénásan adagoltuk 2 perccel a vazopressin beadása előtt.

A vizsgált vegyületek ED₅₀ értékét a 2. táblázatban tüntetjük fel.

2. táblázat
Antianginás hatás

Vegyület (példa)	ED ₅₀ mg/kg iv.
16.	1,52
22.	kb. 2,00
9.	kb. 2,00
60.	kb. 2,00
4.	1,97
6.	1,49
10.	1,47
Prenylamin	6,60
Trepidil	2 mg/kg dózisa 38%-os gátlást okoz

A táblázatból látható, hogy a vegyületek mindkét referens hatását felülmúlják, a prenylaminét 3–4-szeresen.

3. Gyulladásgátló (Carrageenin ödéma-gátló) hatás vizsgálata patkányon

Módszer:

Vizsgálatainkat Winter és mtsai módszerével végeztük [Winter, C. A., Risley, E. A., Nuss, G. W.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *III*, 544–547 (1962)]. 150–180 g súlyú patkányok hátsó lábának plantáris felszínébe 0,1 ml 1%-os Carrageenint fecskendeztünk. A 12 órán keresztül éheztetett (vizet ad libitum fogyaszthattak) állatokat a vizsgálandó anyaggal való kezelés előtt 1 órával csapvízzel hidráltuk 30 ml/kg térfogatban. Az állatokat a vizsgálandó anyaggal, illetve a kontrollokat a vehiculummal per os kezeltük 10 ml/kg térfogatban, majd 1 óra múlva adtuk be a gyulladásokeltető anyagot. A lábak térfogatát az irritans beadása előtt és utána 3 órával plethysmóméterben határoztuk meg úgy, hogy a térfogatváltozásból adódó folyadékmozdulást mm-skálán olvastuk le. A kezelt csoport lábtérfogat-változását a kontrollcsoportéhoz viszonyítottuk. A 30%-os gátló dózist (ID₃₀) regressziós egyenes segítségével határoztuk meg. A kapott adatokat a 3. táblázatban tüntetjük fel.

3. táblázat
Gyulladásgátló hatás

Vegyület (példa)	ID ₃₀ mg/kg
3.	12,5–25 között
54.	85,0
10.	120,0
23.	140,0
26.	170,0
50.	190,0
7.	200,0
Acetilszalicilsav	62,4
Paracetamol	195,3

A táblázatból látható, hogy a leghatékonyabb származék 3–9-szer múlja felül a referensek hatását, további 3 származék kb. 2,5–1,5-szer hatékonyabb a paracetamolnál és 3 vegyület azzal azonos erősségűnek tekinthető.

Az (I) általános képletű vegyületeket a gyógyászatban a hatóanyagot és inert, nem-toxikus, szilárd és/vagy folyékony hordozóanyagokat tartalmazó készítmények alakjában alkalmazhatjuk. A hatóanyagot orális (például, tablettá, bevonatos tablettá, draszté, kemény- vagy lágyzselatinkapszula, oldat, emulzió vagy szuszpenzió), parenterális (például injekciós oldat) és rektális (például végbélkúp) adagolásra alkalmas készítményekké formálhatjuk.

A gyógyászati készítmények előállítására a gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel, a hatóanyag és azt inert szervesetlen vagy szerves, szilárd vagy folyékony hordozóanyagok összekeverése, majd a keverék galenikus formába hozása útján történik.

A tabletták, bevonatos tabletták, draszték és kemény

zselatin-kapszulák készítéséhez hordozóanyagként például laktózt, kukoricakeményítőt, burgonyakeményítőt, talkumot, magnézium-karbonátot, magnézium-sztearátot, kalcium-karbonátot, sztearinsavat vagy sóit stb. alkalmazhatunk. A lágy zselatin-kapszulák hordozóanyagként, például növényi olajokat, zsírokat, viaszokat vagy megfelelő konzisztenciájú polioloikat tartalmazhatnak. Az oldatok és szirupok készítéséhez hordozóanyagként például víz, polioloik, (polietilén-glikol), szaharóz, vagy glükóz szolgálhat. Az injekciós oldatok hordozóként például vizet, alkoholokat, polioloikat, glicerint vagy növényi olajokat tartalmazhatnak. A kúpok készítéséhez, hordozóanyagként például olajokat, viaszokat, zsírokat vagy megfelelő konzisztenciájú polioloikat alkalmazhatunk.

A gyógyászati készítmények továbbá a gyógyszeriparban szokásos segédanyagokat is tartalmazhatnak (például nedvesítő-, édesítő- és aromaanyagokat, az ozmózisnyomás változását előidéző sókat, pufferokat stb.). A gyógyászati készítmények továbbá (I) általános képletű vegyületekkel szinergetikus kölcsönhatásba nem lépő további gyógyászati hatóanyagokat is tartalmazhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek napi dózisa tag határokon belül változtatható és több tényezőtől (például a hatóanyag aktivitásától, a beteg állapotától és korától, a betegség súlyosságától stb.) függ. Az orális dózis előnyösen kb. 1–1000, előnyösen 10–200 mg/nap. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a fenti dózisok csupán tájékoztató jellegűek és mindenkor a kezelőorvos állapítja meg az adagolandó dózist.

Az (I) általános képletű vegyületeket a gyógyászatban előnyösen orálisan, tablettá vagy kapszula alakjában alkalmazhatjuk. Különösen előnyösen használhatunk 50 mg hatóanyag-tartalmú tablettákat vagy kapszulákat.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

5-(diethyl-amino)-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8H-ciklopenta[d]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin

4,81 g (0,02 mól) 5-klór-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8H-ciklopenta[d]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidint szuszpendálunk 30 ml 2-propanolban, hozzáadunk 2,93 g (0,04 mól) dietil-amint és a reakcióelegyet 1,5 órán át forraljuk. A kapott oldatot szárazra pároljuk, a kristályos maradékot 40 ml vízben szuszpendáljuk, szűrjük, vízzel mossuk és szárítás után vizes metanolból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 5,32 g (96%) op.: 119–120,5 °C

Az 1. példa szerint eljárva a további vegyületeket állítottuk még elő, a megfelelő (II) általános képletű triazol-származékokat és (III) általános képletű amint alkalmazva:

2. példa

5-{N-(3-hidroxi-propil)-amino}-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8H-ciklopenta[d]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin

Kitermelés: 5,25 g (94%) op.: 170–171,5 °C acetonitrilből átkristályosítva

3. példa
5-(allil-amino)-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*] [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 5,07 g (97%) op.: 166–167,5 °C acetonitrilből átkristályosítva
4. példa
5-(diállil-amino)-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*]-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 5,55 g (92%) op.: 110–111,5 °C acetonitrilből átkristályosítva
5. példa
5-(ciklohexil-amino)-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4] triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 5,97 g (98%) op.: 114–116 °C ciklohexánból átkristályosítva
6. példa
5-(benzil-amino)-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 5,95 g (95,5%) op.: 158–159,5 °C acetonitrilből átkristályosítva
7. példa
5-(4-klór-benzil-amino)-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*] triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés : 6,71 g (97%) op.: 162–164 °C acetonitrilből átkristályosítva
8. példa
2-(metil-tio)-5-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 5,71 g (98%) op.: 162,5–163,5 °C vizes metanolból átkristályosítva
9. példa
5-{4-(2-hidroxi-etil)-piperazino}-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 4,48 g (67%) op.: 142–144 °C metanolból átkristályosítva
10. példa
2-(metil-tio)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 6,55 g (98%) op.: 210–212 °C metanolból átkristályosítva
11. példa
5-{N-bisz-(2-hidroxi-etil)-amino}-2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 5,5 g (80%) op.: 167–169 °C vizes metanolból átkristályosítva
12. példa
5-{N-(2-hidroxi-etil)-amino}-2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*] [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin
13. példa
5-(allil-amino)-2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta-*d*][1,2,4] triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 5,71 g (95%) op.: 165,5–167 °C acetonitrilből átkristályosítva
14. példa
5-(diállil-amino)-2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 6,60 g (97%) op.: 117–120 °C ciklohexánból átkristályosítva
15. példa
2,5-di-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 6,08 g (92%) op.: 211–213 °C vizes izopropanolból átkristályosítva
16. példa
2-morfolino-5-piperidino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 6,30 g (96%) op.: 207–208,5 °C vizes metanolból átkristályosítva
17. példa
2-morfolino-5-{N-(morfolino-propil)-amino}-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 5,58 g (72%) op.: 167–169 °C metanolból átkristályosítva
18. példa
2-(metil-tio)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-6,7,8,,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
Kitermelés: 5,85 g (85%) op.: 162–163 °C izopropanolból átkristályosítva
19. példa
2-(metil-tio)-5-{N-(3-morfolino-propil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
Kitermelés: 6,13 g (84,5%) op.: 163–164 °C metanolból átkristályosítva
20. példa
5-(4-metil-piperazino)-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
Kitermelés: 5,80 g (91%) op.: 174–175 °C izopropanolból átkristályosítva
21. példa
5-(benzil-amino)-2-(morfolino)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
Kitermelés: 5,32 g (73%) op.: 191–193 °C acetonitrilből átkristályosítva

22. példa
5-{N-(3-dimetil-amino-propil)-amino}-2-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
Kitermelés: 4,39 g (61%) op.: 182–184 °C vizes metanolból átkristályosítva

23. példa
5-(diethyl-amino)-7-metil-2-morfolino-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 4,50 g (77,5%) op.: 127–129 °C etil-acetáttól átkristályosítva

24. példa
5-{N-benzil-N-(2-hidroxi-etil)-amino}-7-metil-2-morfolino-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 5,34 g (72,5%) op.: 159–160,5 °C metanolból átkristályosítva

25. példa
2,5-dimorfolino-7-metil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-monohidrát
Kitermelés: 6,32 g (98%) op.: 188–190 °C vizes izopropanolból átkristályosítva

26. példa
5-(diethyl-amino)-2-[N-(dimetil-amino)]-7,8-dihidro-9*H*-tiopirano[3,2-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 5,43 g (88,5%) op.: 124–126 °C etil-acetáttól átkristályosítva

27. példa
5-[N-(2-hidroxi-etil)-amino]-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin
4,81 g (0,02 mól) 5-klór-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 20 ml 2-propanollal készült szuszpenziójába bemérünk 2,44 g (0,04 mól) 2-amino-etanol és a reakcióelegyet 1,5 órán át forraljuk. Lehűlés után a hideg híg szuszpenziót vízzel meghígítjuk, majd rövid kevertetés után a kivált kristályokat szűrjük és vízzel mossuk.
Kitermelés: 5,04 g (95%) op.: 191–192 °C metanolból átkristályosítva

A 27. példa szerint eljárva a további vegyületeket állítottuk még elő, a megfelelő (II) általános képletű triazol-származékot és (III) általános képletű amint alkalmazva.

28. példa
5-(diethyl-amino)-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
Kitermelés: 5,13 g (88%) op.: 121–122 °C etil-acetáttól átkristályosítva

29. példa
2-(1-metil-etil-tio)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

Kitermelés: 7,08 g (94%) op.: 190–191 °C acetonitrilből átkristályosítva

30. példa
2-(1-metil-etil-tio)-5-{N-(3-morfolino-propil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
Kitermelés: 6,68 g (85,5%) op.: 140–141 °C etil-acetáttól átkristályosítva

31. példa
2-(etil-tio)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
Kitermelés: 6,31 g (87%) op.: 156–158 °C acetonitrilből átkristályosítva

32. példa
2-(etil-tio)-5-{N-(3-morfolino-propil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
Kitermelés: 6,78 g (90%) op.: 154–155 °C etil-acetáttól átkristályosítva

33. példa
5-(diethyl-amino)-7-metil-2-morfolino-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin
Kitermelés: 4,36 g (75%) op.: 127–128 °C etil-acetáttól átkristályosítva

34. példa
2-(metil-tio)-5-{N-(3-morfolino-propil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
Kitermelés: 6,24 (86%) op.: 163,5–165 °C izopropanolból átkristályosítva

35. példa
2-(metil-tio)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahidro-ciklododeka[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin
3,39 g (0,01 mól) 5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahidro-ciklododeka[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 10,0 ml 2-propanollal készült szuszpenziójába bemérünk 1,11 g (0,011 mól) trietilamint, majd 1,43 g (0,011 mól) 2-amino-etil-morfolin hozzáadása után a reakcióelegyet 2 órán át forraljuk. A 2-propanolt vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízben szuszpendáljuk, a kristályokat szűrjük és vízzel mossuk.
Kitermelés: 3,80 g (87,5%) op.: 134–136 °C etil-acetáttól átkristályosítva

A 35. példa szerint eljárva a megfelelő (II) általános képletű triazol-származékot és (III) általános képletű amint alkalmazva az alábbi vegyületet állítottuk még elő:

36. példa
2-morfolino-5-{N-(3-morfolino-propil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
Kitermelés: 3,81 g (95%) op.: 163–165 °C acetonitrilből átkristályosítva.

37. *példa*
2-(metil-tio)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-10H-ciklohepta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin
4,84 g (0,018 mól) 5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-10H-ciklohepta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidint szuszpendálunk 15 ml 2-propanolban, hozzáadunk 2,02 g (0,02 mól) trietilamint, majd 2,60 g (0,02 mól) 2-aminoetil-morfolin bemérése után a reakcióelegyet 1 órán át forraljuk. A hideg híg szuszpenziót vízzel meghígítjuk, a kivált kristályokat szűrjük, vízzel mossuk.
Kitermelés: 6,28 g (96%) op.: 173–174 °C acetonitrilből átkristályosítva.
- A fenti példa alapján a megfelelő (II) általános képletű triazol-származék és (III) általános képletű amin alkalmazásával az alábbi vegyületet állítottuk még elő:
38. *példa*
2-(metil-tio)-5-{N-(3-morfolino-propil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-10H-ciklohepta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin
Kitermelés: 6,47 g (95%) op.: 150,5–151 °C acetonitrilből átkristályosítva
39. *példa*
2-(metil-tio)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-7,8-dihidro-9H-tiopirano[3,2-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin
Kitermelés: 5,48 g (83%) op.: 123–124,5 °C acetonitrilből átkristályosítva
40. *példa*
2-(metil-tio)-5-{N-(2-piperidino-etil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-b]kinazolin
Kitermelés: 5,68 g (91%) op.: 140–141 °C izopropanolból átkristályosítva
41. *példa*
2-(metil-tio)-5-{N-(2-pirrolidino-etil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-b]kinazolin
Kitermelés: 5,51 g (92%) op.: 130–132 °C etil-acetátból átkristályosítva
42. *példa*
5-(4-hidroxibutil-amino)-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8H-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin
Kitermelés: 3,67 g (69,5%) op.: 140–142 °C vizes acetontól átkristályosítva
43. *példa*
7-benzil-2-(metil-tio)-5-{N-(3-morfolino-propil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidropirido[4,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin
2,42 g (0,007 mól) 7-benzil-5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin 10 ml 2-propanollal készült szuszpenziójába bemérünk 2,02 g (0,014 mól) 3-amino-propil-morfolint és a reakcióelegyet 1 órán át forraljuk. A hűtésre kiváló kristályokat szűrjük, 2-propanollal és vízzel mossuk.
- Kitermelés: 3,00 g (94,5%) op.: 166–168 °C (bomlik) acetonitrilből átkristályosítva
- A 43. példa szerint eljárva a további vegyületeket állítottuk még elő a megfelelő (II) általános képletű triazol-származékot (III) általános képletű amint alkalmazva:
44. *példa*
2-(metil-tio)-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-b]kinazolin
Kitermelés: 2,08 g (97%) op.: 185–186 °C acetonitrilből átkristályosítva
45. *példa*
2-(metil-tio)-5-piperidino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-b]kinazolin
Kitermelés: 2,08 g (98%) op.: 187–188 °C acetonitrilből átkristályosítva
46. *példa*
8-benzil-2-(metil-tio)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin
4,17 g (0,012 mól) 8-benzil-5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin 12 ml 2-propanollal készült szuszpenziójába bemérünk 1,215 g (0,012 mól) trietilamint, majd hozzáadunk 1,56 g (0,012 mól) 2-aminoetil-morfolint és a reakcióelegyet 1,5 órán át forraljuk. A kivált kristályokat szűrjük, hideg 2-propanollal és vízzel mossuk.
Kitermelés: 4,64 g (88%) op.: 185–188 °C (bomlik) acetonitrilből átkristályosítva
- A 46. példa szerint eljárva a további vegyületeket állítottuk még elő, a megfelelő (II) általános képletű triazol-származékot és (III) általános képletű amint alkalmazva:
47. *példa*
7-benzil-2-(metil-tio)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidropirido[4,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin
Kitermelés: 4,17 g (79%) op.: 151–153 (bomlik) metanolból átkristályosítva
48. *példa*
5-(1-adamantil-amino)-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8H-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin
Kitermelés: 3,41 g (80%) op.: 205–206,5 °C acetorinitrilből átkristályosítva
49. *példa*
5-[N-{2-(1H-indol-3-il)-etil}-amino]-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8H-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin
Kitermelés: 4,15 g (95%) op.: 245,5–247,5 °C dimetilformamidből átkristályosítva
50. *példa*
2-(metil-tio)-5-(4-metoxibenzil-amino)-6,7-dihidro-8H-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin
5,05 g (0,021 mól) 5-klór-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-

8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 30 ml 2-propanollal készült szuszpenziójához hozzáadunk 6,04 g (0,044 mól) 4-metoxi-benzilamint, és a reakcióelegyet 1,5 órán át forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot felvesszük kloroformban, melyet kétszer vízzel mosunk. A kloroformos fázist vízmentes Na₂SO₄-on szárítjuk, vákuumban súlyállandóságig pároljuk, az olajos terméket dietiléterben szuszpendáljuk, szűrjük, dietiléterrel mossuk.

Kitermelés: 6,35 g (88,5%) op.: 130,5–132 °C acetonnalból átkristályosítva

51. példa

7-benzil-5-(diethylamino)-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4,3-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

0,69 g (0,002 mól) 7-benzil-5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4,3-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidint szuszpendálunk 3,0 ml 2-propanolban, hozzáadunk 0,44 g (0,006 mól) dietil-amint és a reakcióelegyet 1/2 órán át forraljuk. A kapott oldatot vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot feloldjuk kloroformban, melyet ezután kétszer vízzel extrahálunk. A kloroformos fázist vízmentes Na₂SO₄-on szárítjuk, vákuumban súlyállandóságig pároljuk, és az olajos terméket etil-acetátban szuszpendáljuk, szűrjük, hideg etil-acetáttal mossuk.

Kitermelés: 0,53 g (69%) op.: 111–113 °C etil-acetátból átkristályosítva

52. példa

2-(dimetil-amino)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-7,8-dihidro-9*H*-tiopirano[3,2-*d*]-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin

5,40 g (0,02 mól) 2-(dimetil-amino)-5-klór-7,8-dihidro-9*H*-tiopirano[3,2-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 20 ml 2-propanollal készült szuszpenziójához hozzáadunk 2,125 g (0,021 mól) trietilamint, majd bemérünk 2,73 g (0,021 mól) 2-amino-etil-morfolint és a reakcióelegyet 1 órán át forraljuk. A hűtésre kiváló trietilamin-hidrokloridot szűrjük, 2-propanollal mossuk. A szűrletet vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot feloldjuk kloroformban. Az így nyert oldatot kétszer kirázzuk vízzel, vízmentes Na₂SO₄-on szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Az olajos terméket etil-acetátban szuszpendáljuk, szűrjük, etil-acetáttal mossuk.

Kitermelés: 5,42 g (74,5% op.: 110–113 °C etil-acetátból átkristályosítva

Az 52. példa szerint eljárva a további vegyületeket állítottuk még elő a megfelelő (II) általános képletű triazol-származékot és (III) általános képletű amint alkalmazva:

53. példa

2-(dimetil-amino)-5-{N-(3-morfolino-propil)-amino}-7,8-dihidro-9*H*-tiopirano[3,2-*d*]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

Kitermelés: 5,35 g (71%) op.: 86–89 °C etil-acetátból átkristályosítva

54. példa

5-(4-benzil-piperazino)-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

9,62 g (0,04 mól) 5-klór-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-

5 8*H*-ciklopenta[*d*]-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidint szuszpendálunk 160 ml 2-propanolban, hozzáadunk 14,17 g (0,14 mól) trietilamint, majd 11,47 g (0,046 mól) N-benzil-piperazin dihidrokloridot és a reakcióelegyet 8 órán át kevertetjük 30 °C-os vízfürdőn. A kivált kristályokat szűrjük, 2-propanollal és bő vízzel mossuk.

Kitermelés: 13,65 g (90%) op.: 151–153 °C acetonnalból átkristályosítva

55. példa

5-{N-(3-hidroxi-propil)-amino}-2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

5,59 g (0,02 mól) 5-klór-2-morfolino-6,7-dihidro-

20 8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 40 ml izopropanollal készült szuszpenziójába bemérünk 3,15 g (0,042 mól) 3-amino-1-propanolt és a reakcióelegyet 1 órán át forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot feloldjuk kloroformban, kevés szilikagéllal derítjük, majd vákuumban súlyállandóságig pároljuk.

Kitermelés: 5,69 g (89,5%) op.: 185–187 °C acetonnalból átkristályosítva

56. példa

5-(terc-butil-amino)-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

1,20 g (0,005 mól) 5-klór-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-

35 8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 10 ml 2-propanollal készült szuszpenziójába bemérünk 3,08 g (0,042 mól) terc-butil-amint és 50 °C-os olajfürdőn kevertetjük 10 órán át. A kapott oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot vízben szuszpendáljuk, szűrjük, vízzel mossuk.

40 Kitermelés: 1,20 g (86%) op.: 121–122,5 °C etil-acetátból átkristályosítva

57. példa

5-(terc-butil-amino)-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

6,02 g (0,025 mól) 5-klór-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-

45 8*H*-ciklopenta[*d*]1,2,4 triazolo[1,5-*a*]pirimidint szuszpendálunk 20 ml metanolban, bemérünk 7,31 g (0,1 mól) terc-butilamint és a reakcióelegyet 10 órán át kevertetjük 25 °C-on. Az oldatot vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot vízben szuszpendáljuk, a kivált kristályokat szűrjük, vízzel mossuk.

Kitermelés: 2,76 g (40%) op.: 120–121,5 °C etil-acetát-ciklohexán elegyből átkristályosítva

58. példa

58. példa
Etil-[(2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)-tio]-acetát

9,80 g (0,035 mól) 5-klór-2-morfolino-6,7-dihidro-

60 8*H*-ciklopenta[*d*]-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin 70 ml

etanollal készült szuszpenziójába bemérünk 3,90 g (0,0385 mól) trietilamint, hozzáadunk 4,21 g (0,035 mól) tioglikolsav etilésztert és a hamarosan besűrűsödő szuszpenziót 2,5 órán át kevertetjük 30 °C-on. A kivált kristályokat szűrjük, hideg vizes etanollal mossuk.

Kitermelés: 11,35 g (89%) op.: 123,5–125,5 °C vizes etanolból átkristályosítva

59. példa

Etil-{2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8H-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il}-tio}-acetát

Mindenben az 58. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a megfelelő metiltio-származékból indulunk ki és a reakcióelegyet 50 °C-on kevertetjük 1 órán át.

Kitermelés: 9,54 g (84%) op.: 108–109 °C etanolból átkristályosítva

60. példa

N-{2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8H-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il}-glicin etilészter

17,30 g (0,071 mól) 5-klór-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8H-ciklopenta[d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidint és 14,0 g (0,1 mól) glicin etilészter hidrokloridot szuszpendálunk 80 ml etanolban, majd becsöpögtetünk 18,20 g (0,18 mól) trietilamint. A reakcióelegyet 6 órán át kevertetjük 30–35 °C-on, ezután a sűrű szuszpenziót 250 ml vízzel meghígítjuk, a kiváló fehér kristályokat szűrjük, vízzel mossuk:

Kitermelés: 21,67 g (98%) op.: 128–129 °C vizes etanolból átkristályosítva

61. példa

N-{2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8H-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il}-glicin etilészter

Mindenben a 60. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 1 mól klórszármazékra számított 1,2 mól glicin etilészter hidrokloridot alkalmazunk és 24 órán át kevertetjük a reakcióelegyet 30–35 °C-on, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízben szuszpendáljuk, szűrjük, vízzel mossuk.

Kitermelés: 10,94 g (89%) op.: 128–129 °C vizes etanolból átkristályosítva

62. példa

N-{2-morfolino-6,7-dihidro-8H-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il}-glicin etilészter

9,80 g (0,035 mól) 5-klór-2-morfolino-6,7-dihidro-8H-ciklopenta[d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin 50 ml etanollal készült szuszpenziójába bemérünk 19,54 g (0,14 mól) glicin etilészter hidrokloridot, majd becsöpögtetünk 17,71 g (0,175 mól) trietilamint és 20 órán át 40 °C-os vízfürdőn kevertetjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradék kristályos anyagot vízben szuszpendáljuk, szűrjük, vízzel mossuk. A maradékot feloldjuk kevés 1% metanolt tartal-

mazó kloroformban, kevés szilikagéllel derítjük, majd vákuumban súlyállandóságig pároljuk. Ily módon N-{2-morfolino-6,7-dihidro-8H-ciklopenta[d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il}-glicin-etilészter dihidrátot kapunk, op.: 78–82 °C, melyet vákuumban 60 °C-on megszáritva N-{2-morfolino-6,7-dihidro-8H-ciklopenta[d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il}-glicin etilészterre alakul át.

Kitermelés: 7,20 g (61,5%) op.: 145–147 °C vizes etanolból átkristályosítva

63. példa

2-(metil-tio)-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-b]kinazolin

0,51 g (0,0017 mól) 5-bróm-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-b]kinazolint szuszpendálunk 2 ml 2-propanolban, hozzáadunk 0,30 g (0,0034 mól) morfolint és a reakcióelegyet 1/2 órán át forraljuk. A szuszpenziót lehűtjük, a kivált kristályokat 2-propanollal, vízzel, végül ismét 2-propanollal mossuk.

Kitermelés: 0,49 g (94%) op.: 182–184 °C acetonitrilből átkristályosítva

64. példa

2-(metil-tio)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-b]kinazolin

9,45 g (0,04 mól) 2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo-[5,1-b]kinazolin-5(10H)-ont szuszpendálunk 16,14 g (0,1 mól) hexametildiszilazánban, hozzáadunk 13,02 g (0,1 mól) 2-aminoetil-morfolint, majd 0,76 g (0,004 mól) p-toluolszulfonsav monohidrát be-mérése után a reakcióelegyet 6 órán át kevertetjük 170–175 °C-os olajfürdőn, kidesztillálva a keletkező hexametildisziloxán mellékterméket. A barna oldatot lehűtjük 90 °C-os-ra, a sűrű szuszpenziót meghígítjuk 2-propanollal és hagyjuk kihűlni szobahőfokra. A kivált kristályokat szűrjük, 2-propanollal mossuk.

Kitermelés: 12,87 g (92%) op.: 164–165 °C izopropanolból átkristályosítva

65. példa

2-[3-(dimetil-amino)-propil-amino]-5-{N-(2-morfolino-etil-amino)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-b]kinazolin

Mindenben a 64. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a reakciót 150–155 °C-on hajtjuk végre.

Kitermelés: 9,49 g (78,5%) op.: 174–176 °C acetonitrilből átkristályosítva

66. példa

2-[3-(dimetil-amino)-propil-amino]-5-{N-(3-morfolino-propil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-b]kinazolin

Mindenben a 64. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a reakciót 150–155 °C-on hajtjuk végre.

Kitermelés: 7,70 g (61,5%) op.: 159–161 °C acetonitrilből átkristályosítva

67. példa

2-(metil-szulfonil)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
 5,37 g (0,02 mól) 2-(metil-szulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-ont szuszpendálunk 16,14 g (0,1 mól) hexametil-diszilazánban, hozzáadunk 13,02 g (0,1 mól) 2-amino-etil-morfolint és 0,38 g (0,002 mól) p-toluolszulfonsav monohidrátot, majd a reakcióelegyet 170–175 °C-os olajfürdőn kevertetjük 16 órán át. Lehűlés után a barna oldat két fázisra válik szét. A felső fázist dekantáljuk, a sűrű olajos alsó fázist felvesszük kloroformban és vízzel extraháljuk. A vízmentes Na₂SO₄-on szárított kloroformos oldatot szilikagéllal derítjük, vákuumban szárazra pároljuk és a visszamaradó barna olajos terméket 15 ml 2-propanolból átkristályosítjuk.
 Kitermelés: 3,73 g (49%) op.: 162–164 °C izopropanolból átkristályosítva

68. példa

2-(metil-szulfonil)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
 0,57 g (0,002 mól) 5-klór-2-(metil-szulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolint szuszpendálunk 5 ml 2-propanolban, hozzáadunk 0,22 g (0,0022 mól) trietilamint, majd 0,29 g (0,0022 mól) 2-aminoetil-morfolint bemérve a reakcióelegyet 1/2 órán át 80 °C-on forraljuk. A kapott oldatot vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot vízben szuszpendáljuk, szűrjük, vízzel és 2-propanollal mossuk.
 Kitermelés: 0,31 g (40,5%) op.: 161–164 °C izopropanolból átkristályosítva

69. példa

[2-{2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il}-amino]-ecetsav morfolid
 1,20 g (0,005 mól) 5-klór-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidint szuszpendálunk 5 ml 2-propanolban, hozzáadunk 0,90 g (0,005 mól) 4-glicil-morfolin hidrokloridot, majd 1,01 g (0,01 mól) trietilamin bemérése után a reakcióelegyet 2 órán át forraljuk. A kivált kristályokat szűrjük, 2-propanollal és vízzel mossuk.
 Kitermelés: 1,45 g (83%) op.: 232–233,5 °C metanolból átkristályosítva

70. példa

1-{[2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il}-amino}-acetil-4-(2-hidroxi-etil)-piperazin
 Mindenben a 71. példában leírtak szerint járunk el a megfelelő (III) általános képletű amint alkalmazva, azaz a különbséggel, hogy a kristályok vizes mosását elhagyjuk.
 Kitermelés: 1,37 g (70%) op.: 203–204,5 °C etanolból átkristályosítva

71. példa

2-(metil-tio)-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
 0,51 g (0,002 mól) 5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin 2 ml acetonnitrilrel készült szuszpenziójához bemérünk 0,35 g (0,004 mól) morfolint és a reakcióelegyet 1 órán át forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyet 2 ml vizet adunk, a kivált kristályokat szűrjük és kevés vízzel, majd acetonnitrillel mossuk.
 Kitermelés: 0,50 g (82%) op.: 182–184,5 °C

72. példa

2-(metil-tio)-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
 Mindenben a 71. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a reakció oldószereként acetonnitril helyett 2 ml dimetilformamidot alkalmazunk.
 Kitermelés: 0,39 g (64%) op.: 181–184 °C

73. példa

2-(metil-tio)-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
 Mindenben a 71. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a reakció oldószereként acetonnitril helyett 2 ml tetrahidrofuránt alkalmazunk és a reakcióelegyet 1 óra helyett 3 órán át forraljuk.
 Kitermelés: 0,42 g (69%) op.: 181–183 °C

74. példa

2-(metil-tio)-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
 Mindenben a 71. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a reakció oldószereként acetonnitril helyett 2 ml etilén-glikolt alkalmazunk és a reakcióelegyet 1 óra helyett 10 percen át forraljuk.
 Kitermelés: 0,58 g (95%) op.: 180–182 °C

75. példa

2-(metil-tio)-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
 Mindenben a 71. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a reakciót 1 ml (1,00 g ~0,0115 mól) morfolinban hajtjuk végre és a reakcióelegyet 1 óra helyett 2 órán át forraljuk.
 Kitermelés: 0,50 g (82%) op.: 180–182,5 °C

76. példa

2-(metil-tio)-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
 0,51 g (0,002 mól) 5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9-triazolo[5,1-*b*]kinazolin 2 ml benzollal készült oldatához bemérünk 0,35 g (0,004 mól) morfolint és a reakcióelegyet 1,5 órán át forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a kristályos maradékot vízben szuszpendáljuk, szűrjük és kevés vízzel, majd acetonnitrillel mossuk.
 Kitermelés: 0,53 g (87%) op.: 182–184 °C

77. példa

2-(metil-tio)-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

Mindenben a 76. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a reakció oldószereként benzol helyett 2 ml kloroformot alkalmazunk és a reakcióelegyet 1,5 óra helyett 2,5 órán át forraljuk.

Kitermelés: 0,55 g (90%) op.: 182–183,5 °C

78. példa

2-(metil-tio)-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

0,51 g (0,002 mól) 5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin 2 ml xilollal készült oldatához bemérünk 0,35 g (0,004 mól) morfolint és a reakcióelegyet 1 órán át forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyet dietiléterrel meghígítjuk, a kivált kristályokat szűrjük és dietiléterrel, majd kevés vízzel, végül acetonitrillel mossuk.

Kitermelés: 0,51 g (83,5%) op.: 181–183,5 °C

79. példa

2-(metil-tio)-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo-[5,1-*b*]kinazolin

Mindenben a 78. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a reakció oldószereként xilol helyett 2 ml klórbenzolt alkalmazunk.

Kitermelés: 0,39 g (64%) op.: 181–183 °C

80. példa

5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-2-(diállil-amino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

0,814 g (0,003 mól) 2-diállil-amino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(9*H*)-on 3,87 g (0,024 mól ~ 5,0 ml) hexametildiszilazán, 3,12 g (0,024 mól ~ 3,12 ml) 2-morfolino-etil-amin és 0,19 g (0,001 mól) p-toluol-szulfonsav monohidrát elegyet keverés közben 160 °C-on 3 órán keresztül reagáltatjuk. A reakcióelegyet 90 °C-ra visszahűtjük és ezen a hőmérsékleten óvatosan becsepegtetve 20 ml metanolal megbontjuk, majd az így kapott elegyet további 1 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, a visszamaradó kb. 4 g barna olajhoz 20 ml étert adunk, melynek hatására a termék kristályosan kiválik. A kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk.

Kitermelés: 0,84 g (73%). Op. 131,5–133,5 °C (ciklohexán-etilacetátból történő átkristályosítás után).

81. példa

5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-2-(diállil-amino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

1,60 g (0,00466 mól) 2-diállil-amino-5-(trimetilszilil-oxi)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 1,55 g (0,0096 mól ~ 2,0 ml) hexametildiszilazánnal készített oldatához 3,0 g (0,023 mól) 2-morfolino-etil-amin és 0,13 g (0,001 mól) vízmentes ammónium-szulfátot adunk, és a reakcióelegyet

160 °C-on 3 órán át keverjük. A reakcióelegyet visszahűtjük 90 °C-ra, majd megbontjuk 10 ml metanolal (óvatosan becsepegtetve). A reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot vízzel felfuszpendáljuk, a kivált kristályos terméket leszűrjük, vízzel átmoszuk.

Kitermelés: 1,50 g (83,8%), op.: 132–133,5 °C (ciklohexán-etilacetát elegyből átkristályosítva).

82. példa

5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-2-(diállil-amino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

0,81 g (0,0028 mól) 2-(diállil-amino)-5-klór-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 3 ml acetonitrillel készített oldatához hozzáadunk 0,81 g (0,0062 mól) 2-morfolino-etil-amin, majd a reakcióelegyet keverés közben 1 órán keresztül forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyhez 3 ml vizet adunk, a kivált kristályos terméket leszűrjük, kevés acetonitril-víz 1 : 1 arányú eleggyel mossuk.

Kitermelés 0,45 g (42%), op.: 131–133 °C.

83. példa

2-(metil-szulfenil)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

3,65 g (0,0135 mól) 5-klór-2-(metil-szulfenil)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin 15 ml acetonitrillel készített oldathoz 3,91 g (0,03 mól) 2-morfolino-etil-amin adunk, majd a reakcióelegyet 1 órán át keverés közben forraljuk. A kapott oldatot vákuumban szárazra pároljuk, a visszamaradó olajat feloldjuk 25 ml vízben, a vizes oldatot kirázzuk kloroformmal, a kloroformos részt vízzel mossuk, megszáritjuk vízmentes nátrium-szulfáton, majd vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó 4,8 g olajos termék 20 ml etil-acetát hozzáadása után kikristályosodik. A kristályokat leszűrjük, kevés etil-acetáttal mossuk.

Kitermelés: 4,23 g (86%), op.: 141–143 °C.

84. példa

2-(diállil-amino)-5-{4-(etoxi-karbonil)-piperazino}-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

3,45 g (0,012 mól) 2-diállil-amino-5-klór-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 10 ml acetonitrillel készített oldatához hozzáadunk 1,45 g (0,0143 mól ~ 2,0 ml) trietil-amin és 2,26 g (0,0143 mól 2,1 ml) etoxikarbonil-piperazint, majd a reakcióelegyet szobahőfokon 5 órán keresztül keverjük. Ekkor újabb 1,08 g (0,0068 mól ~ 1,0 ml) etoxikarbonil-piperazint adunk az elegyhez. További 1 órán keresztül etoxikarbonil-piperazint adunk az elegyhez. További 1 órán keresztül keverjük, majd éjjelen át állni hagyjuk. Másnap a reakcióelegyhez keverés közben 10 ml vizet csepegtetünk, a kivált kristályos terméket leszűrjük, vízzel mossuk.

Kitermelés: 2,68 g (54,7%), op.: 125–128 °C (etil-acetátból átkristályosítva).

85. példa

2-(diallil-amino)-5-{4-(etoxi-karbonil)-piperazino}-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin maleinát

2,06 g (0,005 mól) 84. példa szerint előállított bázist és 0,81 g (0,007 mól) maleinsavat feloldunk 30 °C-on 25 ml etil-acetátban, az oldathoz ezen a hőfokon 30 ml dietil-étert adagolunk, majd az oldatot kristályosodni hagyjuk. Hűtés (0–5 °C közé) után a kivált kristályokat leszűrjük és kevés éter-etil-acetát (1:1) eleggyel mossuk.

Kitermelés: 2,40 g (90,9%), op.: 87–92 °C.

86. példa

5-{*N*-etil-*N*-(2-hidroxi-etil)-amino}-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

5,1 g (0,02 mól) 5-klór-2-metil-tio-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin 20 ml acetonitrilrel készített oldatához 2,23 g (0,022 mól ~ 3,07 ml) trietil-amint és 3,92 g (0,044 mól, 4,3 ml) 2-(etil-amino)-etanolt adunk, és a reakcióelegyet 4 órán keresztül forraljuk keverés közben. A még meleg oldathoz 80 ml vizet adagolunk, melynek hatására a termék kikristályosodik. Lehűlés után a kivált terméket leszűrjük, vízzel, majd kevés etil-acetáttal mossuk.

Kitermelés: 3,40 g (55,3%), op.: 124–126 °C.

87. példa

5-{*N*-(*n*-butil)-*N*-(2-hidroxi-etil)-amino}-2-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

1,20 g (0,0041 mól) 5-klór-2-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin 5 ml acetonitrilrel készített oldatához 1,17 g (0,01 mól ~ 1,31 ml) 2-(*n*-butil-amino)-etanolt adunk, és a reakcióelegyet keverés közben 4 órán keresztül forraljuk. Az így kapott oldatot vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot megosztjuk 20 ml kloroform és 20 ml víz között, a fázisokat elválasztjuk, a kloroformos oldatot megszáritjuk és vákuumban szárazra pároljuk. 1,56 g sárga olajos terméket kapunk, melyet Kieselgel 60H rétegen kromatografálva (eluens: benzol + kloroform) tisztítunk, majd kevés éter és acetonelegyből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 0,81 g (55,1%), op.: 90–92 °C.

88. példa

2-(metil-tio)-5-morfolino-6,7,8,9,10,11-hexahidro-ciklookta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

0,10 g (0,00035 mól) 5-klór-2-metil-tio-6,7,8,9,10,11-hexahidro-ciklookta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 2 ml acetonitrilrel készített oldatához 0,13 g (0,0015 mól ~ 0,13 ml) morfolint adunk, majd a reakcióelegyet 2 órán keresztül forraljuk. A még forró oldathoz 6 ml vizet adunk, melynek hatására a termék kristályosan kiválik. A kivált kristályokat lehűlés után leszűrjük, vízzel, majd kevés jeges acetonitrilrel átmossuk.

Kitermelés: 0,068 g (58,1%), op.: 172,5–173,5 °C (etil-acetáttal átkristályosítva).

89. példa

2-(metil-tio)-5-morfolino-

6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahidro-ciklododeka[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

0,13 g (0,00038 mól) 5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahidro-ciklododeka[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 2 ml acetonitrilrel készített oldatához 0,13 g (0,0015 mól ~ 0,13 ml) morfolint adunk, majd a reakcióelegyet keverés közben 2 órán keresztül forraljuk. A kapott oldathoz 6 ml vizet csepegtetve a termék kristályosan kiválik. Lehűlés után a terméket leszűrjük, vízzel, majd kevés jeges acetonitrilrel átmossuk.

Kitermelés: 0,123 g (83,1%), op.: 151–153 °C (acetonitrilből átkristályosítva).

90. példa

5-(benzil-amino)-2-(4-metil-piperazino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

1,34 g (0,0049 mól) 2-(4-metil-piperazino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(9*H*)-on, 8,07 g (0,05 mól ~ 10,4 ml) hexametildiszilazán, 5,36 g (0,05 mól ~ 5,46 ml) benzil-amin és 0,1 g (0,001 mól) *p*-toluolszulfonsav monohidrát keverékét 160–165 °C-os olajfürdőn 12 órát kevertetjük. Lehűlés után a reakcióelegyet megbontjuk 20 ml metanollal, majd ismét 1 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, a visszamaradó kb. 3 g barna olajhoz 4 ml etil-acetátot adunk és kristályosodni hagyjuk. A kivált kristályokat leszűrjük, kevés hideg etil-acetáttal mossuk.

Kitermelés: 1,37 g (77,4%), op.: 195–197 °C (acetonitrilből átkristályosítva).

91. példa

5-(diizopropil-amino)-7-metil-2-morfolino-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin

2,54 g (0,01 mól) 5-klór-7-metil-2-morfolino-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin 10 ml dimetil-formamiddal készített oldatához hozzáadunk 2,02 g (0,02 mól ~ 2,8 ml) diizopropil-amint, majd a reakcióelegyet keverés közben 24 órán keresztül forraljuk. A kapott oldatot vákuumban szárazra pároljuk, majd a maradékot 20 ml vízből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 1,5 g (47,1%), op.: 134–136 °C.

92. példa

2-morfolino-5-{*N*-(3-morfolino-propil)-amino}-6,8-dihidro-9*H*-tiopirano[4,3-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

2,43 g (0,0078 mól) 5-klór-2-morfolino-6,8-dihidro-9*H*-tiopirano[4,3-*d*]pirimidin 15 ml acetonitrilrel készített oldatához hozzáadunk 1,44 g (0,01 mól ~ 1,46 ml) 3-morfolino-propil-amint és 1,01 g (0,01 mól ~ 1,39 ml) trietil-amint, és a reakcióelegyet 1 órán keresztül keverés közben forraljuk. Lehűlés után a kivált terméket leszűrjük, vízzel, majd acetonitrilrel átmossuk.

Kitermelés: 3,02 g (92,3%), op.: 173–176 °C (acetonitrilből átkristályosítva).

93. példa

2-(etil-amino)-5-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

0,96 g (0,004 mól) 2-(etil-amino)-5-klór-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 5 ml acetonitrilrel készített oldatához 0,87 g (0,01 mól ~ 0,87 ml) morfolint adunk, és a reakcióelegyet keverés közben 1,5 órán keresztül forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyhez 10 ml vizet adunk, a kivált terméket leszűrjük, vízzel, majd jeges acetonitrilrel mossuk. Kitermelés: 1,04 g (90%), op.: 278–283 °C bomlik.

94. példa

2,5-di-morfolino-6,7,8,9,10,11-hexahidro-ciklookta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

0,30 g (0,00093 mól) 5-klór-2-morfolino-6,7,8,9,10,11-hexahidro-ciklookta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin, 3 ml acetonitril és 0,26 g (0,003 mól ~ 0,26 ml) morfolin elegyét keverés közben 2 órán keresztül forraljuk. A még meleg reakcióelegyet meghígítjuk 3 ml vízzel, lehűlés után a kivált kristályokat leszűrjük, vízzel, majd jeges acetonitrilrel mossuk. Kitermelés: 0,28 g (80,0%), op.: 227–229 °C (acetonitrilből átkristályosítva.)

95. példa

2,5-di-morfolino-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahidro-ciklododeka[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

0,30 g (0,0008 mól) 5-klór-2-morfolino-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahidro-ciklododeka[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(16*H*)-on 2,0 m) acetonitrilrel készített oldatához 0,26 g (0,003 mól ~ 0,26 ml) morfolint adunk, és a reakcióelegyet 2 órán keresztül forraljuk. A még meleg oldathoz 3 ml vizet adunk, lehűlés után a kivált kristályokat szűrjük, vízzel, majd jeges acetonitrilrel mossuk.

Kitermelés: 0,29 g (85,3%), op.: 188–190 °C (acetonitrilből átkristályosítva.)

96. példa

5-(4-metil-piperazino)-2-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

8,81 g (0,03 mól) 5-klór-2-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin, 6,01 g (0,06 mól) N-metil-piperazin és 30 ml izopropanol elegyét kevertetés közben 1 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot eldörzsöljük 50 ml vízzel, a kristályos terméket leszűrjük, vízzel mossuk.

Kitermelés: 9,7 g (90,5%), op.: 196–197 °C (acetonitrilből átkristályosítva.)

97. példa

5-morfolino-2-(n-oktil-amino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

1,20 g (0,0037 mól) 5-klór-2-(n-oktil-amino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 5 ml acetonitrilrel készített oldatához 0,96 g (0,011 mól) morfolint adunk és a reakcióelegyet keve-

rés közben 1,5 órán keresztül forraljuk. A még meleg reakcióelegyhez 5 ml vizet adunk, lehűlés után a kivált kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk.

Kitermelés: 1,23 g (89,1%), op.: 179–181 °C (acetonitrilből átkristályosítva.)

98. példa

5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-2-(n-hexil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

6,73 g (0,0207 mól) 2-(n-hexil-tio)-5-klór-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin 30 ml acetonitrilrel készített oldatához 2,23 g (0,022 mól ~ 3,07 ml) trietil-amint és 2,86 g (0,022 mól ~ 2,9 ml) 2-morfolino-etil-amint adunk és a reakcióelegyet keverés közben 1,5 órán keresztül forraljuk. A még meleg reakcióelegyhez 30 ml vizet adunk, lehűlés után a kivált kristályosodott terméket leszűrjük, vízzel mossuk.

Kitermelés: 7,78 g (89,8%), op.: 107–108 °C (etil-acetátból átkristályosítva.)

99. példa

2-(allil-tio)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

5,0 g (0,0178 mól) 2-(allil-tio)-5-klór-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin 15 ml acetonitrilrel készített oldatához 2,02 g (0,02 mól ~ 2,79 ml) trietil-amint és 2,60 g (0,02 mól ~ 2,60 ml) 2-morfolino-etil-amint adunk, és a reakcióelegyet keverés közben 1 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyhez 30 ml vizet adunk, lehűtjük, a kivált kristályos terméket leszűrjük, vízzel mossuk.

Kitermelés: 5,80 g (87%), op.: 129,5–130,5 °C (acetonitrilből átkristályosítva.)

100. példa

2-(benzil-tio)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

2,81 g (0,0085 mól) 2-(benzil-tio)-5-klór-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin 10 ml acetonitrilrel készített oldatához hozzáadunk 1,01 g (0,01 mól ~ 1,39 ml) trietil-amint és 1,30 g (0,01 mól ~ 1,30 ml) 2-morfolino-etil-amint, és a reakcióelegyet keverés közben 1,5 órán át forraljuk. A még meleg reakcióelegyhez 10 ml vizet adunk, lehűlés után a kivált terméket leszűrjük, vízzel mossuk.

Kitermelés: 3,23 g (89,5%), op.: 139–140 °C (acetonitrilből átkristályosítva.)

101. példa

2-(benzil-tio)-5-{N-(3-morfolino-propil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

2,33 g (0,007 mól) 2-(benzil-tio)-5-klór-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin 8 ml acetonitrilrel készített oldatához hozzáadunk 0,91 g (0,009 mól ~ 1,25 ml) trietil-amint és 1,30 g (0,009 mól ~ 1,32 ml) 3-morfolino-propil-amint, és a reakcióelegyet keverés közben 2 órán át forraljuk. A még meleg reakcióelegyhez 8 ml vizet adunk, lehűlés után az oldatról az acetonitrilt vákuumban lehajtjuk, a visszamaradó vizes oldatot kirázzuk 10 ml kloroformmal, a kloroformos

oldatot vízmentes nátrium szulfát fölött megszáritjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A kapott olajos termék éter hozzáadása után kristályosodik. A kivált terméket szűrjük, étterrel mossuk.

Kitermelés: 2,63 g (86,6%), op.: 114–116 °C (etil-acetátból átkristályosítva.)

102. példa

2-(metil-tio)-5-piperazino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
0,64 g (0,0025 mól) 5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin 10 ml acetonitrilrel készített oldatához hozzáadunk 0,43 g (0,005 mól) vízmentes piperazint, és a reakcióelegyet keverés közben 1,5 órán keresztül forraljuk. Lehűlés után a kivált kristályokat leszűrjük, 4×5 ml acetonitrilrel mossuk. Az acetonitril szűrleteket egyesítjük és vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó kristályokat kevés vízzel szuszpendáljuk, ismét leszűrjük és vízzel, majd étterrel mossuk. Kitermelés: 0,55 g (72,4%), op.: 171–172 °C (etil-acetátból átkristályosítva.)

103. példa

5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-2-(4-nitro-benzil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
0,92 g (0,00245 mól) 5-klór-2-(4-nitro-benzil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin, 5 ml diklór-etán, 0,28 g (0,0027 mól ~ 0,38 ml) trietil-amin és 0,35 g (0,0027 mól 0,35 ml) 2-morfolino-etil-amin elegyét keverés közben 1 órán keresztül forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyhez 5 ml vizet adunk, a fázisokat elválasztjuk, a diklór-etános fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött megszáritjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. Kitermelés: 0,98 g (85,2%), op.: 165–167 °C (acetonitrilből átkristályosítva.)

104. példa

2-(4-klór-benzil-tio)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro[5,1-*b*]kinazolin
0,80 g (0,0022 mól) 5-klór-2-(4-klór-benzil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin, 5 ml diklór-etán, 0,25 g (0,0025 mól ~ 0,35 ml) trietil-amin és 0,325 g (0,0025 mól ~ 0,33 ml) 2-morfolino-etil-amin elegyét keverés közben 4 órán keresztül forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyhez 5 ml diklór-etánt és 10 ml vizet adunk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist kirázzuk telített nátrium-klorid oldattal, megszáritjuk vízmentes nátrium-szulfát felett és vákuumban szárazra pároljuk. Kitermelés: 0,77 g (76,2%), op.: 136–137 °C (acetonitrilből átkristályosítva.)

105. példa

2-(benzil-amino)-5-{N-(2-morfolino-etil)-amino}-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
3,14 g (0,01 mól) 2-(benzil-amino)-5-klór-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin, 25 ml izopropanol, 1,11 g (0,011 mól ~ 1,53 ml) trietil-amin és

1,43 g (0,011 mól ~ 1,43 ml) 2-morfolino-etil-amin elegyét 100 °C-os olajfürdőn 1/2 órán át kevertetjük. A reakcióelegyhez még melegen 25 ml vizet adunk, majd lehűlésig kevertetjük. A kivált terméket leszűrjük, vízzel és kevés izopropanollal mossuk.

Kitermelés: 3,88 g (95,2%), op.: 192–194 °C (metanolból átkristályosítva.)

106. példa

2-(dimetil-amino)-5-{N-(2-hidroxi-etil)-amino}-7,8-dihidro-9*H*-tiopirano[3,2-*d*]1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin
1,35 g (0,005 mól) 2-(dimetil-amino)-5-klór-7,8-dihidro-9*H*-tiopirano[3,2-*d*]1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin, 5 ml izopropanol és 0,61 g (0,01 mól) etanol-amin elegyét 1/2 órán át forraljuk kevertetés közben. A még meleg reakcióelegyhez 10 ml vizet adunk, lehűlés után a kivált terméket leszűrjük, vízzel és hideg izopropanollal mossuk.
Kitermelés: 1,27 g (86,4%), op.: 187–189 °C (acetonitrilből átkristályosítva.)

107. példa

5-amino-2-(metil-tiol)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin
1,45 g (0,006 mól) 5-klór-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin, 10 ml etanol és 2,5 ml (0,03 mól) koncentrált ammónium-hidroxid elegyét szobahőfokon 2 órát keverjük. A kivált kristályos terméket leszűrjük, hideg etanollal mossuk. Kitermelés: 0,8 g (60%), op.: 305–307 °C bomlik.

108. példa

2-(metil-tio)-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
0,098 g (0,00025 mól) 5-(4-metil-fenil-szulfonil-oxi)-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin, 2 ml acetonitril és 0,13 g (0,0015 mól) morfolin elegyét keverés közben 2 órát forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot feloldjuk 10 ml kloroform és 10 ml víz elegyében, a fázisokat elválasztjuk, a kloroformos fázist kirázzuk 5 ml 1 n NaOH oldattal, majd vízzel, szárítjuk és bepároljuk.
Kitermelés: 0,29 g (38%), op.: 183–185 °C (acetonitrilből átkristályosítva.)

109. példa

2-(metil-tio)-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin
0,03 g (0,0001 mól) 5-(metán-szulfonil-oxi)-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin, 1 ml acetonitril és 0,085 g (0,00075 mól) morfolin elegyét keverés közben 1 órát forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot felvesszük 5 ml kloroform és 5 ml víz keverékében, a fázisokat elválasztjuk, a kloroformos fázist kirázzuk 1 ml 1 n NaOH oldattal, majd vízzel, szárítjuk és bepároljuk. Kitermelés: 0,01 g (36%), op.: 182–185 °C (acetonitrilből átkristályosítva.)

110. példa

2-(3-dimetil-amino-propil-amino)-5-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

1,77 g (0,006 mól) 2-(3-dimetil-amino-propil-amino)-5-klór-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 15 ml kloroformmal készített oldatához hozzáadunk 1,92 g (0,022 mól ~ 1,92 ml) morfolint és a reakcióelegyet keverés közben 1,5 órán keresztül forraljuk. Lehűlés után az oldatot kirázzuk 20 ml vízzel, szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk.

Kitermelés: 1,3 g (62,8%), op.: 210–213 °C (acetonitrilből átkristályosítva).

111. példa

5-(2,3-diklór-6-amino-benzil-amino)-2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

1,38 g (0,005 mól) 5-klór-2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin, 8 ml izopropanol, 1,13 g (0,005 mól) 2,3-diklór-6-amino-benzil-amin-hidroklorid és 1,5 ml (0,015 mól) trietil-amin elegyét kevertetés közben 1,5 órát forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot 20 ml vízben szuszpendáljuk, leszűrjük és vízzel mossuk.

Kitermelés: 2,14 g (98,5%), op.: 255–258 °C (dimetil-formamidből átkristályosítva).

112. példa

5-(2-metil-benzil-amino)-2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

2,78 g (0,01 mól) 5-klór-2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 15 ml kloroformmal készített oldatához hozzáadunk 1,34 g (0,011 mól) 2-metil-benzil-amint és 1,0 g (0,01 mól ~ 1,5 ml) trietil-amint, és a reakcióelegyet 4 órán keresztül forraljuk. Lehűlés után a kivált terméket leszűrjük, vízzel és hideg izopropanollal mossuk.

Kitermelés: 2,93 g (80,5%), op.: 97–99 °C.

113. példa

5-morfolino-2-(4-metil-piperazino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

2,93 g (0,01 mól) 5-klór-2-(4-metil-piperazino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 15 ml kloroformmal készített oldatához hozzáadunk 1,92 g (0,022 mól ~ 1,92 ml) morfolint, és a reakcióelegyet 4 órán keresztül forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot 50 ml vízzel szuszpendáljuk, leszűrjük, vízzel, majd izopropanollal mossuk.

Kitermelés: 2,16 g (63,0%), op.: 165–167 °C.

114. példa

5-morfolino-2-piperidino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

2,78 g (0,01 mól) 5-klór-2-piperidino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 15 ml kloroformmal készített oldatához hozzáadunk 1,92 g

(0,022 mól ~ 1,92 ml) morfolint, és a reakcióelegyet keverés közben 2 órát forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot 50 ml vízzel szuszpendáljuk, leszűrjük, vízzel, majd kevés izopropanollal mossuk.

Kitermelés: 3,24 g (98,8%), op.: 187–189 °C.

115. példa

3-[N-metil-N-(2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)-amino]-propil-amin és

N-{3-(N'-(2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)-amino-propil}-N-metil-amin

5,54 g (0,02 mól) 5-klór-2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin, 30 ml izopropanol és 3,52 g (0,04 mól ~ 2,95 ml) 3-metil-amino-propil-amin keverékét keverés közben 1,5 órán keresztül forralunk. Lehűlés után a reakcióelegyhez 40 ml vizet adunk, és a kapott oldatot szilárd nátrium-hidrokarbonáttal semlegesítjük. A kivált terméket, mely a cím szerinti két vegyület keveréke, kiszűrjük. Ily módon 4,52 g (68,2%) kristályos termékhez jutunk, melyet izopropanolból 2-szer átkristályosítva tiszta 3-[N-metil-N-(2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)-amino]-propil-aminhoz jutunk, mely 178–180 °C-on olvad.

Az anyalúgokat szárazra párolva, a maradékot Kieselgel H oszlopon kromatografálva (eluens: benzol-etil-acetát 1:2) N-{3-(N'-(2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)-amino-propil}-N-metil-amint kapunk.

116. példa

N-(2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)-amino-ecetsav

0,28 g (0,012 mól) fém nátriumot feloldunk 10 ml abszolút etanolban, majd az oldathoz hozzáadunk 0,45 g (0,006 mól) glicint és 1,45 g (0,006 mól) 5-klór-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidint, és a reakcióelegyet keverés közben 40 °C-on 5 órát reagáltatjuk. Lehűlés után a reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot feloldjuk 15 ml benzolban, kirázzuk 15 ml vízzel, a vizes részt csontszénnel derítjük, majd jégcettel megsavanyítjuk, a kivált terméket leszűrjük, vízzel, majd kevés izopropanollal mossuk.

Kitermelés: 1,10 g (65,6%), op.: 262–267 °C (bomlik).

117. példa

2-(metil-tio)-5-morfolino-6,7-dihidro-9*H*-tiopirano[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

0,069 g (0,25 mmól) 5-klór-2-metil-tio-6,7-dihidro-9*H*-tiopirano[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 0,5 ml kloroformmal készített oldatához 0,087 g (1 mmól) morfolint adunk és a reakcióelegyet szobahőfokon 1,5 órát keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet meghígítjuk 10 ml kloroformmal, kirázzuk 2×5 ml vízzel, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk,

majd vákuumban szárazra pároljuk. Maradék 0,08 g (98,7%) termék, melyet szilikagél oszlopon benzol-kloroform 7:3 arányú eluenssel kromatográfiásan tisztítva 0,062 g (76,5%) tiszta cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 190–193 °C.

118. példa

2-(dimetil-amino)-5-((2-morfolino-etil)-amino)-6,8-dihidro-tieno[3,4-d][1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin
5,63 g (0,022 mól) 2-(dimetil-amino)-5-klór-6,8-dihidro-tieno[3,4][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin 12 ml kloroformmal készített oldatához hozzáadunk 2,43 g (0,024 mól) trietil-amint és 3,13 g (0,024 mól) 2-morfolino-etilamint, majd a reakcióelegyet keverés közben 1,5 órát forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyet meghígítjuk 30 ml kloroformmal, extraháljuk 15 ml vízzel, vízmentes nátrium-karbonáttal megszáritjuk, leszűrjük, majd szárazra pároljuk. Ily módon 7,44 g (96,7%) cím szerinti terméket kapunk, mely acetonitrilből átkristályosítva 200–203 °C-on olvad.

119. példa

2-(benzil-tio)-5-{N-bisz-(2-hidroxi-etil)-amino}-7,8-dihidro-9H-tiopirano[3,2-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin
3,83 g (11,0 mmól) 2-(benzil-tio)-5-klór-7,8-dihidro-9H-tiopirano[3,2-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin 25 ml kloroformmal és 2,5 ml acetonitrillel készült szuszpenziójához hozzáadunk 2,52 g (24,0 mmól) dietanol-amint, és az elegyet 25 °C-on 68 órán át kevertjük. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot vízben szuszpendáljuk, szűrjük, vízzel mossuk. Ily módon 4,19 g nyersterméket kapunk, melyet szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítunk. (Eluens: hexán-diklórmétán 1:20).
Kitermelés: 3,91 g (85,1%) fehér por, op.: 124–125,5 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-származékok és ezek karbociklussal, tetrahidro-tiofurán-, tetrahidro-tiopirán- vagy tetrahidro-piridin-gyűrűvel kondenzált származékainak, valamint gyógyászati lág alkalmas sóik előállítására – a képletben

a) R^1 és R^2 együttesen $-(CH_2)_k$ -csoportot képvisel, ahol k 3 és 12 közötti értéket vehet fel, és ebben az esetben

Q jelentése 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-, morfolino- vagy és adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített piperazincsoport, $-S(O)_pR^3$ - vagy $-NR^4R^5$ -csoport, ahol

p jelentése 0, 1 vagy 2,

R^3 jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, adott esetben a fenilgyűrűn halogénatommal vagy nitrocsoporttal

helyettesített fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport vagy di-(1–4 szénatomos alkil)-amino-(1–4 szénatomos alkil)-csoport,

Z jelentés NR^7R^8 -csoport, ahol

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben hidroxi-, karboxi- vagy 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített 1–7 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, 3–8 szénatomos cikloalkil-, 1-adamantil-, mono vagy di-(1–4 szénatomos alkil)-amino-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, illetve adott esetben a fenilgyűrűn egy vagy két halogénatommal vagy egy 1–4 szénatomos alkoxicsopottal vagy 14 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-csoporttal, morfolino-, piperazino-, illetve 1-, 2- vagy 3-indolil-csoporttal vagy morfolino-karbonil-csoporttal vagy a 4-es helyzetben hidroxi-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot tartalmazó piperazino-karbonilcsoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy

R^7 és R^8 a közbezárt nitrogénatommal együtt 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-csoportot, morfolino-csoportot, vagy adott esetben a 4-es helyzetben fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal vagy 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy adott esetben hidroxi-csoportot tartalmazó 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített piperazino-csoportot képvisel; vagy

Z jelentés $-S-R^9$ -csoport, ahol

R^9 jelentése adott esetben 1–4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy

b) R^1 és R^2 együttesen $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m$ -csoportot képvisel, ahol

n jelentése 0, 1 vagy 2 és m jelentése 1, 2 vagy 3, de n és m összege 2 vagy 3, és ebben az esetben

Q jelentése morfolinocsoport $-SR^3$ - vagy $-NR^4R^5$ -csoport, ahol

R^3 jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport,

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül 1–7 szénatomos alkilcsoport,

Z jelentés R^7R^8 -csoport, ahol

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, hidroxicsopottal vagy 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-csoporttal, morfolino- vagy piperazino-csoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy

c) R^1 és R^2 együttesen $-(CH_2)_n-N(RS)-(CH_2)_m$ -csoportot képvisel, ahol n és m egymástól függetlenül 1 vagy 2, de n és m összege 3, és

R^6 jelentése fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, és ebben az esetben

Q jelentés $-SR^3$ -csoport, ahol
 R^3 jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport,
 Z jelentés $-NR^7R^8$ -csoport, ahol
 R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport, 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-csoporttal, morfolino- vagy piperazino-csoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy
 d) R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 1–7 szénatomos alkilcsoportot képvisel, és ebben az esetben
 Q jelentése 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-, morfolino- vagy piperazino-csoport,
 Z jelentés $-NR^7R^8$ -csoport, ahol
 R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül adott esetben hidroxicsoporthal helyettesített 1–7 szénatomos alkilcsoport vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, vagy
 R^7 és R^8 a közbezárt nitrogénatommal együtt 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-, morfolino- vagy piperazino-csoportot képvisel –
azzal jellemezve, hogy
 valamely (II) általános képletű triazol-származékot – a képletben Q, R^1 és R^2 jelentése a fent megadott, L halogénatomot, O-trialkil-szilil-csoportot, O-alkil- vagy O-aril-szulfonil-csoportot jelent – valamely (III) általános képletű aminnal vagy tiollal – a képletben Z jelentése a fent megadott – reagáltatunk, majd kívánt esetben egy ily módon kapott (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sójává alakítjuk, vagy adott esetben savaddíciós sójából felszabadítjuk vagy más savaddíciós sójává alakítjuk.
 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás,
azzal jellemezve, hogy
 a reakciót Z helyén $-NR^7R^8$ csoportot tartalmazó (III) általános képletű aminnal annak feleslegében végezzük.
 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás,
azzal jellemezve, hogy
 az L helyén halogénatomot, O-alkil-szulfonil- vagy O-aril-szulfonil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek reagáltatását bázikus savmegkötőszer jelenlétében végezzük.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás,
azzal jellemezve, hogy
 protikus oldószerként alifás alkoholt vagy diolt, poláros aprotikus oldószerként acetonitrilt, dimetilformamidot vagy tetrahidrofuránt, apoláros aprotikus oldószerként benzolt vagy homológját, 1,2-diklór-etánt, klórbenzolt vagy kloroformot alkalmazunk.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás,
azzal jellemezve, hogy
 10 bázikus savmegkötőszerként tercier bázist, előnyösen trietilamint alkalmazunk.

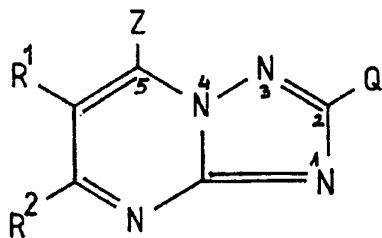
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás,
azzal jellemezve, hogy
 az L helyén O-trialkil-szilil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek reagáltatását poláros aprotikus vagy apoláros aprotikus oldószerben végezzük.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás,
azzal jellemezve, hogy
 20 poláros aprotikus oldószerként acetonitrilt, dimetilformamidot vagy tetrahidrofuránt, apoláros aprotikus oldószerként benzolt vagy valamely homológját, 1,2-diklór-etánt vagy kloroformot vagy hexametil-diszilazánt alkalmazunk.

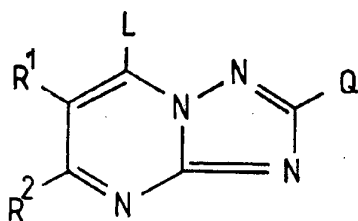
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás,
azzal jellemezve, hogy
 valamely (II) általános képletű, L helyén O-trialkil-szilil-csoportot tartalmazó vegyületet közvetlenül magában az előállítási reakcióelegyében reagáltatunk valamely (III) általános képletű aminnal vagy tiollal.

9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás,
azzal jellemezve, hogy
 a reakciót szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer vagy feleslegben alkalmazott (III) általános képletű amin forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük.

10. Eljárás gyógyászati készítmény előállítására,
azzal jellemezve, hogy
 valamely 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy sóját gyógyászatilag alkalmas inert, szilárd vagy folyékony hordozóanyaggal összekeverünk és a keveréket galenikus formára hozzuk.



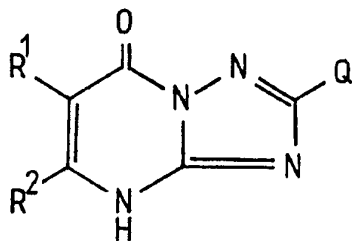
I.



II.

H-Z

III.



IV.