

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

**259533**  
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 20 09 84

(21) [PV 6687/85]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 20 09 83  
[3242/83] Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 15 02 88

(45) Vydáno 15 05 89

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 471/04

(72)  
Autor vynálezu

MESSMER ANDRÁS dr., BÁTORI SÁNDOR dr., HAJÓS GYÖRGY dr.,  
BENKÓ PÁL dr., FURDYGA ÉVA, PETÖCZ LÚJZA dr.,  
GRASSER KATALIN dr., KOSOCZKY IBOLYA dr.,  
SZIRT NÉE KISZELLY ENIKŐ, BUDAPEŠT (MLR)

(73)  
Majitel patentu

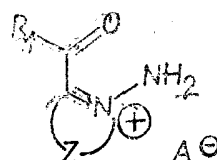
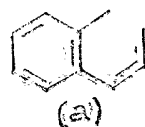
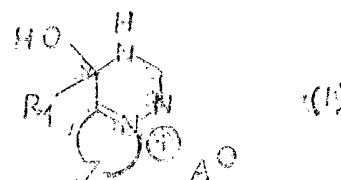
EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEŠT (MLR)

## (54) Způsob přípravy kondenzovaných derivátů as-triazinu

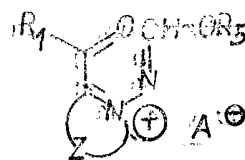
1

Způsob přípravy kondenzovaných derivátů as-triazinu obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována jedním atomem halogenu, Z představuje buta-1,3-dienylskupinu nebo skupinu vzorce (a) a  $A^-$  představuje anion odvozený od farmaceuticky vhodné anorganické nebo organické kyseliny. Při způsobu se postupuje tak, že se sloučenina obecného vzorce II, kde  $R_1$ , Z a  $A^-$  mají shora uvedený význam, nechá reagovat s orthoformiátem obecného vzorce III, kde  $R_5$  představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, načež se v takto získaném formiminoetheru obecného vzorce IV, kde  $R_1$ ,  $R_5$ , Z a  $A^-$  mají shora uvedený význam, uzavře reakcí s amoniakem kruh a v takto získané sloučenině obecného vzorce I se popřípadě anion  $A^-$  vymění za jiný anion  $A^-$ . Sloučeniny obecného vzorce I vykazují užitečné farmakologické vlastnosti, zejména antiarrhythmický a antidepressantní účinek.

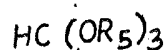
2



(II)



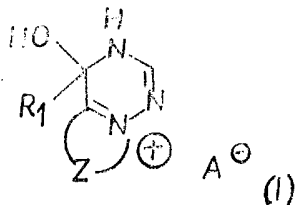
(IV)



(III)

Vynález se týká farmaceuticky účinných nových kondenzovaných derivátů as-triazinu, způsobu jejich přípravy a farmaceutických preparátů, které je obsahují.

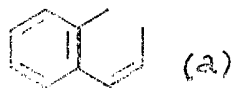
Konkrétně se vynález týká nových kondenzovaných derivátů as-triazinu obecného vzorce I



kde

R<sub>1</sub> představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována jedním atomem halogenu,

Z představuje buta-1,3-dienylskupinu nebo skupinu vzorce (a)



a

A<sup>-</sup> představuje anion odvozený od farmaceuticky vhodné anorganické nebo silné organické kyseliny.

Pod pojem halogen spadají atomy fluoru, chloru, bromu a jodu.

R<sub>1</sub> s výhodou představuje 4-chlorfenylskupinu nebo fenylskupinu.

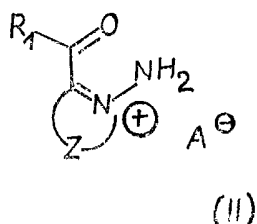
Obzvláště výhodnými reprezentativními sloučeninami obecného vzorce I jsou následující deriváty:

1-(4-chlorfenyl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]-isochinoliniummethansulfonát a

1-(4-chlorfenyl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]-isochinoliniumchlorid.

A<sup>-</sup> může znamenat jakýkoliv farmaceuticky vhodný anorganický nebo organický anion (jako je například chloridový, bromidový, jodidový, chloristanový, methansulfonátový, ethansulfonátový anion, atd.).

Předmětem vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II

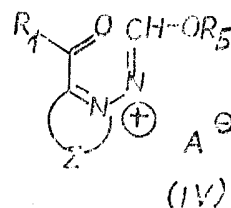


kde R<sub>1</sub>, Z a A<sup>-</sup> mají shora uvedený význam, nechá reagovat s orthoformiátem obecného vzorce III



kde

R<sub>5</sub> představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, načež se v takto vzniklém formiminoetheru obecného vzorce IV



kde

R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, Z a A<sup>-</sup> mají shora uvedený význam,

uzavře reakcí s amoniakem kruh a v takto získané sloučenině obecného vzorce I se popřípadě anion A<sup>-</sup> vymění za jiný anion A<sup>-</sup>.

Podle vynálezu se tedy sloučeniny obecného vzorce I připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat s orthoformiátem obecného vzorce III a na takto získaný formiminoether obecného vzorce IV se působí amoniakem.

Jako orthoformiátů obecného vzorce III se s výhodou používá methyl- nebo ethylesterů. Reakce sloučenin obecných vzorců II a III se může provádět v inertním rozpouštědle, například nitrilu (jako acetonitrilu) nebo v aromatickém uhlovodíku (jako benzenu nebo toluenu). Roli reakčního prostředí může rovněž hrát přebytek výchozí sloučeniny obecného vzorce III. Reakce se může provádět za zahřívání, s výhodou při teplotě varu reakční směsi.

Takto získaný formiminoether obecného vzorce IV se nechává reagovat s amoniakem, s výhodou s plynným amoniakem. Reakce se může s výhodou provádět v inertním organickém rozpouštědle, zejména v nižším alkanolu (například ethanolu). Reakce probíhá již při teplotě okolí, obvykle se může pracovat při teplotě 15 až 35 °C. Amoniak se s výhodou může používat v ekvimolárním množství nebo v mírném přebytku několika procent.

Je-li to žádoucí, může se v získaných sloučeninách obecného vzorce I vyměnit anion A<sup>-</sup> za jiný anion A<sup>-</sup>. Přitom se pracuje o sobě známými postupy. Tak se například sloučenina obecného vzorce I obsahující jako anion A<sup>-</sup> chloridový anion může převést na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I obsahující jako A<sup>-</sup> chloristanový anion reakcí s kyselinou chloristou. Sloučeniny obecného vzorce I, obsahující jako A<sup>-</sup> bro-

midový anion se mohou připravit ze sloučenin obecného vzorce I, obsahujících jiný anion, například chloristanový anion, reakcí s tetrabutylamoniumbromidem.

Sloučenina obecného vzorce I, kde A<sup>-</sup> představuje ethansulfonát, se může připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce I, kde A<sup>-</sup> představuje jiný anion (například bromidový anion) s kyselinou ethansulfonovou.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou zveřejněny v DOS č. 3 128 386 a výchozí látky obecného vzorce III jsou obchodně dostupné sloučeniny.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno zpracovat na farmaceutické prostředky, které jako účinnou složku obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I ve spojení s vhodnými inertními pevnými nebo kapalnými farmaceutickými nosiči. Tyto farmaceutické prostředky se mohou připravovat způsoby, které jsou ve farmaceutickém průmyslu o sobě známé. Prostředky mohou být pevné (například tablety, kapsle, pilule, povlečené pilule, dražé), polopevné (tj. masti) nebo kapalné (například roztoky, suspenze, emulze). Je možno je finalizovat na formu vhodnou pro orální nebo parenterální aplikaci.

Farmaceutické prostředky mohou obsahovat nosiče. Těmito nosiči mohou být pevné nosiče, plniva, sterilní vodné roztoky nebo netoxická organická rozpouštědla. Tablety vhodné pro orální podávání mohou obsahovat sladidla a/nebo jiné pomocné látky (například škrob, přednostně bramborový škrob), pojiva (například polyvinylpyrrolidon, želatinu), lubrikanty (například stearan hořečnatý, natriumlaurylsulfát nebo mastek) nebo jiné přísady (například citran sodný, uhličitán vápenatý, střední fosforečnan vápenatý, atd.). Vodné suspenze a elixíry vhodné pro orální podávání, mohou dále obsahovat příchutě, barviva, emulgátory, ředidla (například vodu, ethanol, propylen-glykol nebo glycerol atd.).

Parenterální prostředky mohou obsahovat farmaceuticky vhodná rozpouštědla (například sezamový olej, podzemnicový olej, vodný propylen-glykol, dimethylformamid, atd.) nebo vodu, v případě, že se používá vodorozpustných účinných přísad. Vodné roztoky mohou být tlumeny vhodným roztokem pufru nebo mohou být isotonizovány pomocí vhodného kapalného řadidla (například roztoku chloridu sodného nebo glukózy). Vodné roztoky jsou obzvláště vhodné pro intravenózní, intramuskulární nebo intraperitoneální podávání. Sterilní vodné roztoky se připravují o sobě známými způsoby.

Denní dávka účinné přísady obecného vzorce I může kolísat v širokých mezích a závisí na několika faktorech, zejména na účinnosti použité účinné přísady, způsobu podávání a stavu pacienta.

Farmaceutická účinnost sloučenin obec-

ného vzorce I je doložena následujícími testy:

#### 1. Akutní toxicita na myších

Test se provádí na samcích a samicích bílých myší kmene CFLP o hmotnosti 18 až 22 g. Zkoušená sloučenina se podává orálně a zvířata se sledují po dobu 7 dnů. V každé skupině, na které se zkouší určitá dávka, je polovina samců a polovina samic. Zvířata se chovají v kleci z plastické hmoty o rozměrech 39 × 12 × 12 cm na rozřezaném odpadním papíru při teplotě místnosti. Myši dostávají standardní stravu a vodovodní vodu od libitum. Data toxicity se určují Lichtfield-Wilcoxonovou metodou.

Zkoušené sloučeniny se podávají ve formě vodných roztoků.

Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce I.

Tabulka I

#### Toxicita na myších

| Zkoušená sloučenina     | LD <sub>50</sub> mg/kg p. o. |
|-------------------------|------------------------------|
| sloučenina A            | 410                          |
| sloučenina B            | 560                          |
| sloučenina C            | 590                          |
| Referenční sloučenina D | 600                          |
| Amitriptylin            | 225                          |

#### 2. Akutní toxicita na krysách

Zkouška popsaná v odstavci 1. se opakuje pouze s tím rozdílem, že doba pozorování je 14 dnů a zvířata se chovají v klecích o rozměrech 30 × 39 × 12 cm po pěti kusech.

Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce II.

Tabulka II

#### Toxicita na krysách

| Zkoušená sloučenina | LD <sub>50</sub> mg/kg p. o. |
|---------------------|------------------------------|
| sloučenina A        | 1 300                        |
| sloučenina B        | asi 1 100                    |
| sloučenina C        | asi 1 030                    |

#### 3. Antagonismus vůči tetrabenzinové ptosi na myších a krysách, p. o.

Skupinám 10 myší se orálně podá zkoušená sloučenina, načež se jim po 30 minutách intraperitoneálně podá 50 mg/kg tetrabenzinu a v každé skupině se po 36, 60, 90 a 120 minutách spočítají zvířata vykazující ptosi (padání víček).

Výsledky se vyhodnocují takto: na základě všech naměřených dat se v každé skupině vypočítá průměrná ptose a odchylka od průměrné hodnoty kontrolní skupiny se vyjádří v % (inhibice). Z takto získaných dat se vypočítají hodnoty ED<sub>50</sub>. Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce III.

Tabulka III

Antagonismus vůči tetrabenzinové ptosi na myších a kryších

| Zkoušená sloučenina     | Myši                   |             | Krysy                  |             |
|-------------------------|------------------------|-------------|------------------------|-------------|
|                         | ED <sub>50</sub> mg/kg | Ther. index | ED <sub>50</sub> mg/kg | Ther. index |
| sloučenina A            | 0,3                    | 1 367       | 0,3                    | 4 333       |
| sloučenina B            | 0,3                    | 1 867       | 1,0                    | 1 100       |
| sloučenina C            | 2,9                    | 203         | 4,5                    | 191         |
| Referenční sloučenina D | 3,2                    | 188         | 5,6                    | 179         |
| Amitriptylin            | 12,0                   | 19          | 11,5                   | 46          |

4. Antagonismus vůči reserpinové ptosi na kryších, p. o.

Každému zvířeti ze skupin 10 krys se subkutánně podá 2,5 mg/kg reserpinu a pak se mu po 60 minutách orálně podá zkoušená

sloučenina. Počítají se zvířata vykazující ptosi až do odeznění účinku. Vyhodnocení výsledků se provádí způsobem uvedeným v předcházející zkoušce s ptosí (zkouška 3). Výsledky jsou souhrnně uvedeny v následující tabulce IV.

Tabulka IV

Antagonismus vůči reserpinové ptosi na kryších

| Zkoušená sloučenina     | Krysy                  |             |
|-------------------------|------------------------|-------------|
|                         | ED <sub>50</sub> mg/kg | Ther. index |
| sloučenina A            | 14                     | 92,8        |
| sloučenina B            | 28                     | 39,3        |
| sloučenina C            | 21                     | 49,0        |
| Referenční sloučenina D | asi 60                 | 16,7        |
| amitriptylin            | asi 140                | 3,6         |

5. Antiarrhythmický účinek na kryších

Zkouška se provádí modifikovanou metodou podle Marmo a další. Zkušební zvířata se narkotizují ethylurethanem (1,2 g/kg i. p.). Ve formě injekce se zvířatům intravenózně podá akonitin v dávce 75 µg/kg. 5 minut po podání akonitinu se sledují změ-

ny EKG na standardním vývodu II. Pozorované změny se hodnotí stupnicí od 0 do 5. Zkoušená sloučenina se podává buď intravenózně 2 minuty před podáním akonitinu, nebo orálně 1 hodinu před podáním akonitinu.

Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce V.

Tabulka V

Antiarrhythmický účinek na kryších

| Zkoušená sloučenina | i. v. | ED <sub>50</sub> mg/kg |                                                                  |
|---------------------|-------|------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                     |       | p. o.                  | Ther. index                                                      |
| sloučenina A        | 0,9   | 40                     | 32,5                                                             |
| sloučenina B        | 1,6   | 30                     | 27,5                                                             |
| Lidokain            | 4,0   | 120                    | therapeutický index nelze z těchto dat vypočítat; žádná aktivita |

6. Účinek na krevní tlak

Při intravenózním podání narkotizovaným kočkám vyvolávají zkoušené sloučeniny rovnoměrné, dlouhodobé zvýšení tlaku o 2,66 až 4 kPa.

tické, protizánětlivé a trankvilizačně sedativní vlastnosti. Některé sloučeniny obecného vzorce I vykazují rovněž tremorin-antagonistický účinek.

Protizánětlivý účinek na kryších

7. Další účinky

Kromě shora uvedených účinků byly u sloučenin obecného vzorce I pozorovány též spasmolytické, lokálně anestetické, analge-

Do plantárního povrchu zadní tlapy krysy o hmotnosti 150 až 180 g se injikuje 1% carrageninu. Pomocí plethysmometru se změří objem tlapy před a 3 hodiny po podání dráždivého činidla. 1 hodinu před po-

dáním dráždivého činidla se zvířatům podá zkoušená sloučenina nebo jen nosič (kontrolní pokus). Vzhledem k různé rozpust-

nosti se jako pomocného činidla používá povrchově aktivní látka Tween 80.

Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce VI.

Tabulka VI

Protizánětlivý účinek na krysách

| Zkoušená sloučenina                                                               | Inhibiční účinek<br>ED <sub>50</sub> mg/kg                                                                                                | Ther. index |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Sloučenina A                                                                      | 24,5                                                                                                                                      | 53,1        |
| Referenční sloučenina D                                                           | nelze určit,<br>žádný účinek                                                                                                              | —           |
| fenylbutazon                                                                      | asi 90,0                                                                                                                                  | 5,3         |
| Antitremorinový účinek na myších                                                  |                                                                                                                                           |             |
| Myším se podá i. p. 20 mg/kg tremorinu a po 45 minutách se zjišťuje vyvolaný cha- | rakteristický třas. Zkoušené sloučeniny se podávají orálně 1 hodinu před podáním tremorinu. Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce VII. |             |

Tabulka VII

Antitremorinový účinek na myších

| Zkoušená sloučenina     | Antitremorinový účinek<br>ED <sub>50</sub> mg/kg | Ther. index |
|-------------------------|--------------------------------------------------|-------------|
| Sloučenina B            | 6                                                | 93,3        |
| Referenční sloučenina D | neúčinná                                         | —           |

Pro zkoušení bylo použito následujících sloučenin:

sloučenina A ==

1-(4-chlorfenyl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]-isochinoliniummethansulfonát

sloučenina B ==

1-(4-chlorfenyl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]-isochinoliniumchlorid

sloučenina C ==

1-(4-chlorfenyl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]-isochinoliniumbromid

Referenční sloučenina D ==

1-(4-chlorfenyl)-as-triazino[6,1-a]-isochinoliniumbromid  
(DOS č. 3 128 386)

Amitriptylin ==

N,N-dimethyl-3-(dibenzo[a,d]-cykloheptadien-5-yliden)-propylamin

Lidokain ==

$\alpha$ -diethylamino-2,6-dimethylacetanilid

Fenylbutazon ==

4-butyl-1,2-difenyl-3,5-pyrazolidindion.

Je možno shrnout, že nové sloučeniny podle vynálezu vykazují vynikající antidepresantní a antiarrhythmické účinky. Účinnost sloučenin obecného vzorce I je řádově vyšší než účinnost nejúčinnější sloučeniny zveřejněné v DOS č. 3 128 385, a to jak pokud se týče absolutní dávky, tak pokud se týče terapeutického indexu při testu antagonismu vůči tetrabenzinu na myších a krysách.

Při zkoušce aktivity v případě reserpino-  
vé ptose je účinnost nových sloučenin podle vynálezu 2 až 6× vyšší než účinnost referenční sloučeniny D. Kromě tohoto překvapujícího a nepředvídatelného zvýšení účinku, se spektrum účinnosti sloučenin obecného vzorce I odlišuje rovněž kvalitativně od spektra účinnosti sloučenin zveřejněných v DOS č. 3 128 386, což se projevuje v tom, že sloučeniny obecného vzorce I mají z terapeutického hlediska vysoce příznivé trankvilizační, analgetické, spasmolytické, protizánětlivé a antitremorinové účinky.

Jak již bylo uvedeno, může denní dávka sloučenin obecného vzorce I kolísat v širokých mezích a závisí na různých faktorech daného případu. Pro ilustraci je možno uvést, že průměrná denní orální dávka sloučenin obecného vzorce I je asi 5 až 150 mg, která může být ve vážných případech zvýšena až na 300 mg. Denní parenterální dávka může činit asi 5 až 50 mg.

Další podrobnosti vztahující se k vynálezu jsou uvedeny v následujících příkladech

provedení. Příklady mají pouze ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

#### Příklad 1

Příprava 1-(4-chlorfenyl)-  
-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino-  
[6,1-a]isochinoliniumperchlorátu

Na 3,5 g (0,008 molu) 1-(4-chlorbenzoyl)-2-[N-(ethoxyiminoformyl)]isochinoliniumperchlorátu se působí amoniakem v 30 mililitrech ethanolu, načež se rozpouštědlo odstraní. Krystalický zbytek se rozpustí v ethanolu obsahujícím 5 % vody a roztok se smísí s 5 ml 70 % kyseliny chloristé. Produkt se extrahuje nitromethanem a rozpouštědlo se odstraní. Získá se 1,64 g požadované sloučeniny, výtěžek 50 %, teplota tání: 239 až 240 °C.

Výchozí látka se může připravit takto:

Směs 4,55 g (0,010 molu) 2-amino-1-(4-chlorbenzoyl)isochinoliniumtosylátu, 4,45 g (0,030 molu) ethylorthoformiátu a acetonitrilu se 1 hodinu zahřívá k varu. Reakční směs se ochladí a produkt se vysráží přidáním etheru. Získá se 4,4 g 1-(4-chlorbenzoyl)-2-[N-(ethoxyiminoformyl)]isochinoliniumtosylátu. Výtěžek je 86 %, teplota tání: 183 až 184 °C.

2,6 g (0,05 molu) shora uvedeného produktu se rozpustí v 30 ml thionylchloridu, roztok se krátkou dobu zahřívá k varu a pak se přebytek thionylchloridu oddestiluje. Ke zbytku se přidá ether. Získá se 1,7 g žlutého 1-(4-chlorbenzoyl)-2-[N-(ethoxyiminoformyl)]isochinoliniumchloridu. Výtěžek je 90 %, teplota tání: 158 až 160 °C. Po překrystalování z acetonitrilu se získá 1,4 g nažloutlých jehličkovitých krystalů. Výtěžek 74 %, teplota tání: 167 až 169 °C.

3 g (0,006 molu) shora uvedeného produktu se rozpustí v ethanolu a přidá se 5 mililitrů 70 % kyseliny chloristé. Vysrážené krystaly se odfiltrují. Získá se tak 2,3 g krystalického 1-(4-chlorbenzoyl)-2-[N-(ethoxyiminoformyl)]isochinoliniumperchlorátu. Výtěžek je 90 %, teplota tání 224 až 225 °C (ze směsi acetonitrilu a etheru).

#### Příklad 2

Příprava 1-(4-chlorfenyl)-  
-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino-  
[6,1-a]isochinoliniummethansulfonátu

3,55 g (0,0081 molu) 1-(4-chlorfenyl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinoliniumbromidu se nechá reagovat s 2,22 g (0,0022 molu) ethansulfonové kyseliny

liny v 50 ml acetonitrilu. Reakční směs se odpaří do sucha a zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Po ochlazení se získá 3,3 g požadované sloučeniny, která se vysráží ve formě prismatických krystalů. Výtěžek je 86 %, teplota tání 187 až 188 °C.

#### Příklad 3

1-fenyl-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-  
-triazino[6,1-a]-  
isochinoliniumperchlorát

Na 4,04 g (0,01 molu) 1-benzoyl-2-[N-(ethoxyiminoformyl)]isochinoliniumperchlorátu ve 35 ml ethanolu se působí plynným amoniakem. Rozpouštědlo se odstraní a krystalický zbytek se rozpustí v ethanolu obsahujícím 5 % vody. Ke vzniklému roztoku se přidá 7 ml 70 % kyseliny chloristé. Produkt se extrahuje nitromethanem a z extraktu se oddestiluje rozpouštědlo. Získá se 1,9 g titulní sloučeniny. Výtěžek: 50 %; teplota tání 245 až 246 °C.

#### Příklad 4

1-(4-chlorfenyl-1-hydroxy-1,2-  
-dihydro-as-triazino[6,1-a]-  
isochinoliniummethansulfonát

3,84 g (0,008 molu) 1-(4-chlorbenzoyl)-2-[N-(methoxyiminoformyl)]isochinoliniumtosylátu ve 30 ml ethanolu se zpracuje plynným amoniakem. Rozpouštědlo se odstraní a krystalická směs se rozpustí v 50 mililitrech acetonitrilu. Ke vzniklému roztoku se přidá 2,22 g (0,022 molu) kyseliny ethansulfonové. Pak se reakční směs odpaří. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a vzniklý roztok se ochladí. Získá se 2,4 g titulní sloučeniny. Výtěžek: 57 %; teplota tání: 187 až 188 °C.

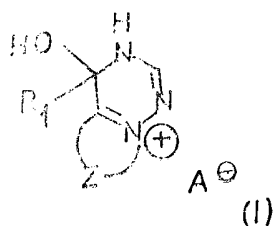
#### Příklad 5

4-(4-chlorfenyl)-4-hydroxy-3,4-  
-dihydropyrido[2,1-f]-as-  
-triaziniumperchlorát

4,05 g (0,01 molu) 1-[N-(ethoxyiminoformyl)]-2-(4-chlorbenzoyl)-pyridiniumtosylátu ve 40 ml ethanolu se zpracovává plynným amoniakem a pak se odstraní rozpouštědlo. Krystalický zbytek se rozpustí v ethanolu obsahujícím 5 % vody a k roztoku se přidá 5 ml 70 % kyseliny chloristé. Produkt se extrahuje nitromethanem a z extraktu se oddestiluje rozpouštědlo. Získá se 2,1 g titulní sloučeniny. Výtěžek: 65 %; teplota tání: 254 až 255 °C (z acetonitrilu).

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

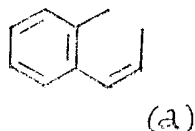
1. Způsob přípravy kondenzovaných derivátů as-triazinu obecného vzorce I



kde

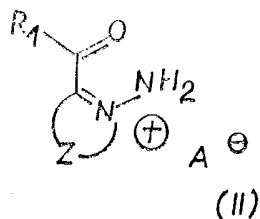
R<sub>1</sub> představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována jedním atomem halogenu,

Z představuje buta-1,3-dienylskupinu nebo skupinu vzorce (a)



a

A<sup>-</sup> představuje anion odvozený od farmaceuticky vhodné anorganické nebo silné organické kyseliny.  
vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II

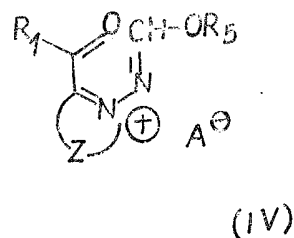


kde R<sub>1</sub>, Z a A<sup>-</sup> mají shora uvedený význam, nechá reagovat s orthoformiátem obecného vzorce III



kde

R<sub>5</sub> představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, načež se v takto vzniklém formiminoetheru obecného vzorce IV



R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, Z a A<sup>-</sup> mají shora uvedený význam,

uzavře reakcí s amoniakem kruh a v takto získané sloučenině obecného vzorce I se popřípadě anion A<sup>-</sup> vymění za jiný anion A<sup>-</sup>.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce formiminoetheru obecného vzorce IV a amoniaku provádí v inertním organickém rozpouštědle.

3. Způsob podle bodů 1 až 2, vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin definovaných v bodu 1 za vzniku 1-(4-chlorfenyl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazin[6,1-a]-isochinoliniummethansulfonátu nebo -chloridu.