



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8001015**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Triazinederivaten, geneesmiddel met als werkzaam bestanddeel een dergelijk triazinederivaat erin en werkwijze voor de bereiding van dergelijke triazinederivaten.**

⑤1 Int.Cl.³: C07D471/04, A61K31/53.

⑦1 Aanvrager: E.GY.T. Gyógyszervegyészeti Gyár te Boedapest.

⑦4 Gem.: Ir. N.A. Stigter c.s.
Octrooibureau Los en Stigter B.V.
Weteringschans 96
1017 XS Amsterdam.

②1 Aanvraag Nr. 8001015.

②2 Ingediend 20 februari 1980.

③2 Voorrang vanaf 23 februari 1979.

③3 Land van voorrang: Hongarije (HU).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: EE -2634 .

②3 - -

⑥1 - -

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 26 augustus 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Triazinederivaten, geneesmiddel met als werkzaam bestanddeel een dergelijk triazinederivaat erin en werkwijze voor de bereiding van dergelijke triazinederivaten.

De uitvinding heeft betrekking op triazinederivaten, op een geneesmiddel met als werkzaam bestanddeel een dergelijk triazinederivaat erin, alsmede op een werkwijze voor de bereiding van dergelijke triazinederivaten.

5 De triazinederivaten volgens de uitvinding zijn nieuwe stoffen, te weten pyrido- $\overline{3,4-e}$ -as-triazinederivaten.

De onderhavige nieuwe pyrido- $\overline{3,4-e}$ -as-triazinederivaten hebben formule 1 van het formuleblad, waarin

R_1 = een C_{1-20} -alkylgroep, C_{1-4} -alkoxygroep, C_{1-4} -halogeenalkylgroep, furylgroep of pyridylgroep of een fenylgroep, fenyl- $(C_{1-4}$ -alkyl)-groep of fenyl- $(C_{2-4}$ -alkenyl)-groep, eventueel met 1-3 al dan niet gelijke substituenten op de aromatische groep, welke substituenten halogeen, trifluormethyl, nitro, hydroxy, C_{1-4} -alkyl- of C_{1-4} -alkoxygroepen zijn,

15 R_2 = een waterstofatoom of een groep met de formule R_1 -CO-, waarin R_1 de boven vermelde betekenissen heeft,

R_3 = waterstofatoom, een fenylgroep, die eventueel een hydroxysubstituent draagt of tot 3 C_{1-4} -alkoxysubstituenten, een naftylgroep met eventueel een hydroxysubstituent, een
20 fenyl- $(C_{1-4}$ -alkyl)-groep, een pyridylgroep of een C_{1-20} -alkylgroep en

R_4 = een waterstofatoom of een groep met de formule R_1 -CO-, waarin R_1 de boven vermelde betekenissen heeft, en

R_5 samen met R_2 of R_4 een valentiebinding vormt,
25 in welk geval R_2 of R_4 niet de bovenvermelde betekenissen mag hebben.

Voorts omvat de uitvinding de farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten van de boven genoemde verbindingen.

De onderhavige nieuwe verbindingen hebben een
30 werking op het centrale zenuwstelsel en kunnen primair worden gebruikt als antiflogistische en analgetische middelen.

Dihydropyrido- $\overline{3,4-e}$ -as-triazinederivaten zonder een acylsubstituent zijn beschreven in de Hongaarse octrooschriften 164.031 en 168.502. Deze bekende verbindingen hebben
35 een antimicrobische werking.

8001015

Thans is gevonden, dat bij introductie van één of meer acylgroep(en) het biologisch actieve patroon van de pyrido- $\overline{3,4-e}$ -as-triazinederivaten verandert, waarbij de werking op het centrale zenuwstelsel de overhand krijgt. De nieuwe
5 geacyleerde verbindingen zijn in het bijzonder waardevol als antiflogistische middelen.

In de voorkeursverbindingen met formule 1 van het formuleblad zijn

R_1 = methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, caprinyll, stearyl, methoxy, ethoxy, chloormethyl, trifluormethyl, benzyl,
10 fenethyl, cinnamoyl, furyl of pyridyl, of fenyl, eventueel met een chloor-, broom-, trifluormethyl-, hydroxy- of methylsubstituent,

R_2 = een waterstofatoom,
15 R_3 = een waterstofatoom of methyl, ethyl, hexyl, octyl, nonyl, stearinyl, benzyl, fenyl, hydroxyfenyl, trimethoxyfenyl of pyridyl en

R_4 = een waterstofatoom, of een groep met de formule R_1 -CO-, in welke formule R_1 de eerder vermelde betekenis-
20 sen heeft.

Verbindingen volgens de uitvinding, welke in het bijzonder de voorkeur verdienen, zijn de volgende derivaten:
3-fenyl-1-propionyl-1,4-dihydro-pyrido- $\overline{3,4-e}$ -as-triazine,
3-fenyl-1-propionyl-1,4-dihydro-pyrido- $\overline{3,4-e}$ -as-triazine-
25 hydrochloride en
3-fenyl-1-acetyl-1,4-dihydro-pyrido- $\overline{3,4-e}$ -as-triazine.

De farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten van de verbindingen met formule 1 van het formuleblad worden verkregen door behandeling met minerale zuren (bijv. zoutzuur,
30 zwavelzuur, fosforzuur, enz.), of organische zuren (bijv. maleïnezuur, fumaarzuur, citroenzuur, melkzuur, enz.).

De onderhavige nieuwe verbindingen met formule 1 van het formuleblad worden volgens de uitvinding bereid door omzetting van pyrido- $\overline{3,4-e}$ -as-triazine met formule 2 van het
35 formuleblad of een zuuradditiezout daarvan, waarin R_3 en R_4 de boven vermelde betekenissen hebben en R_6 een waterstofatoom voorstelt, of vormen R_6 en R_3 of R_3 en R_4 samen een valentiebinding, met een acyleringsmiddel met formule 3 van het formu-

leblad, waarin R_1 de boven vermelde betekenissen heeft en X een vertrekkende groep is, bij voorkeur een halogeenatoom of een groep met formule $R_1\text{-CO-}$, waarin R_1 de boven vermelde betekenissen heeft. Desgewenst kan een vrije base met formule 1
5 van het formuleblad worden omgezet in zijn farmaceutisch aanvaardbaar additiezout, gevormd met een mineraal of organisch zuur, of er kan een base van de verbinding met formule 1 uit zijn zuuradditiezout worden vrijgemaakt.

Als acyleringsmiddel met formule 3 van het formu-
10 leblad kan gebruik worden gemaakt van hetzij de vrije carbonzuren zelf, hetzij van hun functionele derivaten, die in staat zijn een secundair amine te acyleren. Van de functionele derivaten verdienen de zuuranhydriden, acylhalogeniden en de reactieve esters de voorkeur.

15 Wanneer R_3 waterstof is wordt in het algemeen een 1,4-diacylverbinding verkregen. Wanneer R_3 geen waterstof voorstelt maar een andere groep wordt in het algemeen een monoacylderivaat verkregen. Een overmaat van het acyleringsmiddel of een inert organisch oplosmiddel kan worden gebruikt als reac-
20 tiemedium.

Als inerte organische oplosmiddelen kan men gebruik maken van bijv. gehalogeneerde alifatische koolwaterstoffen (bijv. chloroform of koolstoftetrachloride), aromatische koolwaterstoffen (bijv. benzeen, toluen of xyleen),
25 dialkylamiden (bijv. dimethylformamide), dialkylsulfoxiden (bijv. dimethylsulfoxide), ethers (bijv. diethylether, dioxan of tetrahydrofuran), alifatische koolwaterstoffen (bijv. hexaan), petrol, alsmede diverse mengsels van de boven genoemde oplosmiddelen. Oplosmiddelmengsels met partiëel water-

mengbare componenten kunnen eveneens worden gebruikt.

Afhankelijk van de reactiviteit van de toegepaste stoffen, wordt de acylering in het algemeen uitgevoerd bij een temperatuur tussen 10°C en het kookpunt van het oplosmiddel of oplosmiddelmengsel.

Wanneer tijdens de reactie van de verbindingen met formule 2 en 3 een zuur vrijkomt, kan dit zuur door het reactieproduct worden gebonden onder directe oplevering van een zuuradditiezout van de verbinding met formule 1 van het formuleblad.

Indien het eindproduct bereid dient te worden in de vorm van een vrije base, kan de acylering worden uitgevoerd in aanwezigheid van een zuurbindend middel. Als zuurbindende middelen kunnen anorganische of organische basen worden gebruikt, bijv. alkalihydroxiden (bijv. natrium- of kaliumhydroxide), alkalicarbonaten (bijv. natrium- of kaliumcarbonaat), alkalihydrocarbonaten (bijv. natriumhydrocarbonaat) en voorts tertiaire aminen, bijv. pyridine of een trialkylamine (bijv. triethylamine).

De vrije basen met formule 1 van het formuleblad kunnen ook bereid worden door de uitgangsstof met formule 2 van het formuleblad te acyleren in afwezigheid van een zuurbindend middel, waarna het verkregen zuuradditiezout wordt behandeld met een base, onder vrijmaking van het gewenste product. Voorbeelden van basen, die volgens deze methode geschikt zijn, zijn die welke in verband met de boven genoemde zuurbindende middelen zijn aangehaald.

Desgewenst kan de gewenste vrije base met formule 1 van het formuleblad, worden omgezet in zijn zuuradditiezout, gevormd met een ander mineraal of organisch zuur.

De uitgangs-dihydropyrido- $\bar{3},4-e$ -as-triazinen met formule 2 van het formuleblad, die geen acylgroep bevatten, kunnen bereid worden volgens de methoden, die beschreven zijn in de Hongaarse octrooischriften 164.031 en 168.502.

De uitgangsverbindingen met formule 2 van het formuleblad, die een acylgroep bevatten, kunnen bereid worden uit de overeenkomstige niet-geacyleerde derivaten door toepassing van de boven beschreven acyleringsmethoden.

De acyleringsmiddelen met formule 3 van het formuleblad zijn hetzij bekende verbindingen, hetzij verbindingen, die bereid kunnen worden onder toepassing van bekende methoden (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie 11/2, blz. 10-14, 5 16-19 en 31-34).

De acute toxiciteit van de nieuwe verbindingen met formule 1 van het formuleblad werd op muizen uitgetest. De te onderzoeken verbindingen werden oraal aan de proefdieren toegediend. De hierbij verkregen LD₅₀-waarden zijn in tabel A 10 opgenomen.

TABEL A

	verbinding voorbeeld nr.	LD ₅₀ p.o. mg/kg
	I	360
15	XI	500
	XII (HCl)	2000
	XVII	1400
	XVIII	450
	XIX	1500
20	XII	boven 2000
	fenylbutazon	1000
	meprobamaat	1100
	amitryptiline	225

De analgetische werking van de nieuwe verbindingen 25 volgens de uitvinding werd onderzocht onder gebruikmaking van muizen, waarbij gebruik werd gemaakt van de z.g. ineenkrimpingsproef. De dieren werden intraperitoneaal ingespoten met 0,4 ml 0,5 % azijnzuur, waarna het aantal ineenkrimpingen werd waargenomen in verloop van 5 minuten, te rekenen vanaf de 30 vijfde minuut na de toediening. De dieren werden oraal behandeld met de te onderzoeken verbinding één uur voor de toediening van het azijnzuur. De controledieren kregen slechts het vloeibare medium toegediend. Het aantal ineenkrimpingen, dat werd waargenomen bij de behandelde groep, werd vergeleken met 35 dat van de controledieren, waarbij de ED₅₀-waarden van de afzonderlijke verbindingen (een dosering, waarbij het aantal

ineenkrimpelingen met 50 % wordt verlaagd) werden berekend uit de gemeten gegevens. De in deze proef verkregen ED₅₀-waarden en de aan de hand daarvan berekende therapeutische indices (LD₅₀/ED₅₀) zijn vermeld in tabel B.

5

TABEL B
analgetische werking

verbinding (voorbeeld nr.)	ED ₅₀ p.o. mg/kg	therapeutische index
XVII	23	60,87
10 XVIII	6	75
XIX	75	20
XII	50	boven 40

fenylbutazon	65	15,4

De antiflogistische werking van de nieuwe verbin-
15 dingen volgens de uitvinding werd onderzocht onder gebruikma-
king van ratten volgens de methode van Winter (J. Pharm. Exp.
Ther. 141, 369 / 1963 /). Er werd 0,1 ml van een 1 % carra-
geensuspensie subcutaan ingespoten in de voetzool van een van
de achterpoten. De omvang van de behandelde poot werd gemeten
20 met behulp van een kwikplethysmometer vóór en 3 uur na de in-
spuiting. De te onderzoeken verbindingen werden oraal aan de
dieren toegediend. De doseringen, die een remming gaven van
30 % (significante remmingsdosering) zijn opgenomen in tabel C.

25 TABEL C
antiflogistische werking

verbinding (voorbeeld nr.)	dosering met een remming van 30 %	mg/kg p.o.
I		25
XI		30
30 XII (HCl)		30
XVIII		12
XIX		13
XII		26

fenylbutazon		90

8001015

De werking van de nieuwe verbindingen, uitgeoefend op de oriëntatierflex, werd onderzocht op witte muizen in een apparaat volgens Dew met 8 kanalen, waarbij de methode van Borsy en medew. (Arch. Int. Pharmacodyn. 124, 1-2 /1960/) werd gevolgd. Het aantal opgevangen lichtbundels, veroorzaakt door de beweging van de dieren, werd opgetekend na een voorbehandeling van 30 min. De onderzochte groepen bestonden uit 3 muizen. De ED₅₀-waarden, die werden verkregen bij het onderzoeken van de beweeglijkheidremmende werking, en de therapeutische indices (LD₅₀/ED₅₀), die daaruit werden berekend, zijn opgenomen in tabel D.

TABEL D
beweeglijkheidremmende werking

15	verbinding (voorbeeld nr.)	ED ₅₀ p.o. mg/kg	therapeutische index
	XII (HCl)	50	40
	XVII	30	46,67
	XIX	90	16,67
	XII	35	57,4

20	meprobamaat	270	14,1

De tetrabenazine-antagonistische werking van de nieuwe verbindingen werd onderzocht op groepen muizen, waarbij elke groep uit 10 muizen bestond. De tot de controlegroep behorende muizen kregen oraal een dosis van 20 ml/kg 0,9 % waterige natriumchloride-oplossing toegediend, terwijl de andere dieren oraal werden behandeld met de te onderzoeken verbinding. 30 Minuten na de toediening van de werkzame stof of het vloeistofmedium werd 50 mg/kg tetrabenazine (3-isobutyl-9,10-dimethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydrobenzo[a]chinolisine-2-on) oraal aan de dieren toegediend, waarna de dieren met gesloten palpebrale fissura werden geteld 30, 60, 90 en 120 minuten na de toediening van tetrabenazine. De bij de afzonderlijke meettijdstippen verkregen gegevens werden opgeteld en het percentage remming, vergeleken met de controledieren, werd berekend.

35 De ED₅₀-waarden en de therapeutische indices (LD₅₀/ED₅₀)

die daaruit berekend werden, zijn opgenomen in tabel E.

TABEL E
tetrabenazine-antagonistische werking

verbinding 5 (voorbeeld nr.)	ED ₅₀ p.o. mg/kg	therapeutische index
XII (HCl)	40	50
XVII	56	25
XIX	20	75

amitryptiline	12	18,75

10 De door hexobarbital geïnduceerde narcosebevoorde-
rende werking van de onderhavige verbindingen werd onderzocht
volgens de methode van Kaergaard en medew. (Arch. Int.
Pharmacodyn. 2, 170 /1967/) op groepen muizen, waarbij elke
groep uit 6 muizen bestond. De tot de controlegroep behorende
15 dieren kregen oraal een dosis van 20 ml/kg 0,9 % waterige
natriumchloride-oplossing toegediend, terwijl de andere dieren
oraal werden behandeld met de te onderzoeken verbinding. Daar-
na kregen de dieren intraveneus 40 mg/kg hexobarbital (5-/1-
cyclohexenyl/-1,5-dimethylbarbituurzuur) toegediend. Hierbij
20 werd een 150 % verlenging van de slaapduur, vergeleken met de
gemiddelde waarde bij de controledieren, waargenomen als posi-
tieve respons. Het aantal dieren met een positieve respons
werd vergeleken met het aantal behandelde dieren. De ED₅₀-
waarden, berekend uit deze gegevens, alsmede de therapeutische
25 indices (LD₅₀/ED₅₀) zijn in tabel F opgenomen.

TABEL F
versterking van de door hexobarbital geïnduceerde narcose

	verbinding (voorbeeld nr.)	ED ₅₀ p.o. mg/kg	therapeutische index
5	I	25	11,4
	XI	20	25
	XII (HCl)	10	200
	XVII	35	40
	XIX	150	10
10	XII	62	32,3
	meprobamaat	270	4,1

Overeenkomstig de boven vermelde proefresultaten kunnen de onderhavige nieuwe verbindingen met formule 1 van het formuleblad worden gebruikt voor therapeutische doeleinden en wel primair als antiflogistische en analgetische middelen.

De uitvinding omvat voorts geneesmiddelen met als werkzaam bestanddeel tenminste één verbinding met formule 1 van het formuleblad of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan met daarnaast de gebruikelijke vaste of vloeibare farmaceutische dragers. Deze geneesmiddelen kunnen worden bereid onder toepassing van in de farmaceutische industrie bekende methoden.

De geneesmiddelen komen gewoonlijk voor in de vorm van oraal toe te dienen preparaten (bijv. tabletten, capsules, gecoate tabletten, oplossingen, suspensies, enz.) of parenteraal toe te dienen preparaten (bijv. steriele oplossingen of suspensies).

De oraal toe te dienen geneesmiddelen kunnen als toevoegsels de volgende stoffen bevatten: bijv. dragers (zoals gelatine, sorbiet, polyvinylpyrrolidon, enz.), vulmiddelen (bijv. lactose, suiker, zetmeel, calciumfosfaat, enz.), tabletteermiddelen (bijv. magnesiumstearaat, talk, polyethyleenglycol, siliciumdioxide, enz.), bevochtigingsmiddelen (bijv. natriumlaurylsulfaat) en dergelijke.

De geneesmiddelen voor parenterale toediening kunnen als toevoegsels de volgende stoffen bevatten: bijv.

suspendeermiddelen (bijv. sorbitol, suikeroplossing, gelatine of carboxymethylcellulose), emulgeermiddelen (bijv. sorbitan-monooleaat), oplosmiddelen (bijv. oliën, olie-achtige esters, glycerol, propyleenglycol of ethanol), conserveermiddelen 5 (bijv. methyl- of propyl-p-hydroxybenzooat) en dergelijke.

Desgewenst kunnen aan de geneesmiddelen gebruikelijke kleur- en smaakstoffen worden toegevoegd.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van de volgende niet limitatieve voorbeelden.

10 VOORBEELD I

Er werd 6,8 g (0,04 mol.) 1,4-dihydropyrido-
/3,4-e-as-triazine hydrochloride gekookt in 140 ml azijnzuur-
anhydride gedurende 4 uur, waarna de overmaat zuuranhydride,
die ook als oplosmiddel dienst deed, werd afgedampt. Hierbij
15 werd 6,8 g (78,4 %) 1,4-diacetyl-1,4-dihydropyrido-/3,4-e-
as-triazine verkregen; smp. 211-212°C.

VOORBEELD II

Er werd 3,8 g (0,015 mol.) 3-fenyl-1,4-dihydro-
pyrido-/3,4-e-as-triazine hydrochloride omgezet met 45 ml
20 chlooracetylchloride. De reactie werd bij 25°C gestart. Na 1
uur werd het mengsel verhit tot 85-90°C, waarna de reactie bij
deze temperatuur gedurende 10 uur werd voortgezet. Het reac-
tiemengsel werd opgewerkt, onder oplevering van 4,05 g (75,2 %) 3-
fenyl-1-chlooracetyl-1,4-dihydropyrido-/3,4-e-as-triazine
25 hydrochloride; smp. 260-261°C.

Deze methode kan ook uitgevoerd worden met 3 ml
chlooracetylchloride in aanwezigheid van 50 ml benzeen of
chloroform.

VOORBEELD III

30 Er werd 3,8 g (0,015 mol.) 3-fenyl-1,4-dihydro-
pyrido-/3,4-e-as-triazine hydrochloride gekookt gedurende 6
uur in 32,6 g (0,3 mol.) ethylchloorformiaat. Na opwerken van
het reactiemengsel werd 4,18 g (78,6 %) 3-fenyl-1-carbethoxy-
1,4-dihydropyrido-/3,4-e-as-triazine hydrochloride verkregen;
35 smp. 213°C.

VOORBEELD IV

Er werd 3,7 g (0,02 mol.) 3-methyl-1,4-dihydro-
pyrido-/3,4-e-as-triazine hydrochloride opgelost in 100 ml
trifluorazijnzuur, waarna de oplossing gedurende 2 uur op
kamertemperatuur werd gehouden. Daarna werd 22,4 ml (0,08 mol.)
40 trifluorazijnzuuranhydride aan het mengsel toegevoegd, terwijl

de reactie gedurende nog eens 3 uur bij 20-30°C werd voortgezet. Het reactiemengsel werd opgewerkt, onder oplevering van 5,4 g (75,5 %) 1-trifluoracetyl-3-methyl-1,4-dihydropyrido- $\overline{3},4-e\overline{7}$ -as-triazinetrifluoracetaat; smp. 208-209°C.

5 VOORBEELD V

Er werd 3,7 g (0,02 mol.) 3-methyl-1,4-dihydropyrido- $\overline{3},4-e\overline{7}$ -as-triazine hydrochloride omgezet met een overmaat caprinezuurchloride, overeenkomstig voorbeeld II, onder oplevering van 1-caprinoyl-3-methyl-1,4-dihydropyrido- $\overline{3},4-e\overline{7}$ -
10 as-triazine hydrochloride in een opbrengst van 62,7 %: smp. 237-238°C.

VOORBEELD VI

Er werd 3,8 g (0,015 mol.) 3-fenyl-1,4-dihydropyridol- $\overline{3},4-e\overline{7}$ -as-triazine hydrochloride omgezet met m-nitro-
15 benzoylchloride volgens de in voorbeeld III beschreven methode, onder oplevering van 1-(m-nitrobenzoyl)-3-fenyl-1,4-dihydropyrido- $\overline{3},4-e\overline{7}$ -as-triazine hydrochloride in een opbrengst van 78,6 %; smp. 206-207°C.

VOORBEELD VII

20 Er werd 3,7 g (0,02 mol.) 3-methyl-1,4-dihydropyrido- $\overline{3},4-e\overline{7}$ -as-triazine hydrochloride omgezet met fenylacetylchloride volgens de in voorbeeld II beschreven methode, onder oplevering van 1-fenylacetyl-3-methyl-1,4-dihydropyrido- $\overline{3},4-e\overline{7}$ -as-triazine hydrochloride in een opbrengst van 88,5 %;
25 smp. 273-274°C.

VOORBEELD VIII

Er werd 3,8 g (0,015 mol.) 3-fenyl-1,4-dihydropyrido- $\overline{3},4-e\overline{7}$ -as-triazine hydrochloride omgezet met furan-2-carbonylchloride volgens de in voorbeeld II beschreven methode,
30 onder oplevering van 1-furoyl-3-fenyl-1,4-dihydropyrido- $\overline{3},4-e\overline{7}$ -as-triazine hydrochloride in een opbrengst van 81,1 %; smp. 245-246°C.

VOORBEELD IX

Er werd 3,8 g (0,015 mol.) 3-fenyl-1,4-dihydropyrido- $\overline{3},4-e\overline{7}$ -as-triazine hydrochloride omgezet met p-chloorbenzoylchloride volgens de in voorbeeld II beschreven methode,
35 onder oplevering van 1-(p-chloorbenzoyl)-3-fenyl-1,4-dihydropyrido- $\overline{3},4-e\overline{7}$ -as-triazine hydrochloride in een opbrengst van

68 %; smp. 215°C.

VOORBEELD X

Er werd 1,84 g (0,01 mol.) 3-methyl-1,4-dihydro-
pyrido- $\overline{3},4\text{-e}\overline{7}$ -as-triazine hydrochloride omgezet met 10,4 g
5 (0,05 mol.) m-trifluormethyl-benzoylchloride volgens de in
voorbeeld II beschreven procedure. Het verkregen 3-methyl-1-
(3'-trifluormethylbenzoyl)-1,4-dihydropyrido- $\overline{3},4\text{-e}\overline{7}$ -as-
triazine hydrochloride werd behandeld met een waterige oplos-
sing van natriumcarbonaat, onder oplevering van 3-methyl-1-
10 (3'-trifluormethyl-benzoyl)-1,4-dihydropyrido- $\overline{3},4\text{-e}\overline{7}$ -as-
triazine in een opbrengst van 85 %; smp. 210-211°C.

VOORBEELD XI

Er werd 3-methyl-1,4-dihydropyrido- $\overline{3},4\text{-e}\overline{7}$ -as-
triazine hydrochloride omgezet met propionzuur anhydride vol-
15 gens de in voorbeeld I beschreven procedure, waarna het ver-
kregen zout werd behandeld met een waterige oplossing van
kaliumhydroxide. Hierbij werd 3-methyl-1-propionyl-1,4-di-
hydropyrido- $\overline{3},4\text{-e}\overline{7}$ -as-triazine verkregen in een opbrengst
van 81 %; smp. 253-254°C.

20 VOORBEELD XII

Er werd 3-fenyl-1,4-dihydropyrido- $\overline{3},4\text{-e}\overline{7}$ -as-
triazine omgezet in 3-fenyl-1-propionyl-1,4-dihydropyrido-
 $\overline{3},4\text{-e}\overline{7}$ -as-triazine, volgens de in voorbeeld XI beschreven
procedure. De vrije base, met een smeltpunt van 208°C, werd
25 verkregen in een opbrengst van 78 %. Het hydrochloride van de
base bleek een smeltpunt te hebben van 199-200°C.

VOORBEELD XIII

3-octyl-1,2-dihydropyrido- $\overline{3},4\text{-e}\overline{7}$ -as-triazine
werd omgezet met azijnzuur anhydride volgens de in voorbeeld
30 I beschreven procedure, waarna het verkregen zout werd behan-
deld met een oplossing van natriumhydrocarbonaat, onder ople-
vering van 3-octyl-1-acetyl-1,2-dihydropyrido- $\overline{3},4\text{-e}\overline{7}$ -as-
triazine in een opbrengst van 75 %. Deze verbinding werd omge-
zet met een equimolaire hoeveelheid fumaarzuur in ethanol,
35 onder oplevering van het waterstoffumaraat met een smeltpunt
van 285-287°C.

VOORBEELD XIV

3-benzyl-1,2-dihydropyrido- $\overline{3},4\text{-e}\overline{7}$ -as-triazine
werd omgezet met cinnamoylchloride volgens de in voorbeeld I

beschreven procedure, onder oplevering van 3-benzyl-1-cinnamoyl-1,2-dihydropyrido- $\bar{3},4\text{-}\underline{e7}$ -as-triazine hydrochloride, in een opbrengst van 78 %; smp. 228°C.

VOORBEELD XV

5 1-furoyl-3-fenyl-1,4-dihydropyrido- $\bar{3},4\text{-}\underline{e7}$ -as-triazine hydrochloride, bereid volgens de in voorbeeld VIII beschreven procedure, werd behandeld met een ethanolische oplossing van triethylamine, onder oplevering van 1-furoyl-3-fenyl-1,4-dihydropyrido- $\bar{3},4\text{-}\underline{e7}$ -as-triazine in een opbrengst
10 van 95 %; smp. 202-203°C.

VOORBEELD XVI

Het hydrochloride, bereid volgens de in voorbeeld VII beschreven procedure, werd behandeld met een isopropanol-oplossing van dimethylaniline, onder oplevering van 3-methyl-
15 1-fenylacetyl-1,4-dihydropyrido- $\bar{3},4\text{-}\underline{e7}$ -as-triazine in een opbrengst van 97 %; smp. 183-184°C.

VOORBEELD XVII

3-fenyl-1,4-dihydropyrido- $\bar{3},4\text{-}\underline{e7}$ -as-triazine werd omgezet met azijnzuur anhydride volgens de in voorbeeld
20 XI beschreven procedure, onder oplevering van 3-fenyl-1-acetyl-1,4-dihydropyrido- $\bar{3},4\text{-}\underline{e7}$ -as-triazine in een opbrengst van 76 %; smp. 208-209°C.

VOORBEELD XVIII

1,4-dihydropyrido- $\bar{3},4\text{-}\underline{e7}$ -as-triazine hydrochloride
25 de werd behandeld volgens de in voorbeeld I beschreven procedure, onder oplevering van 1,4-dipropionyl-1,4-dihydropyrido- $\bar{3},4\text{-}\underline{e7}$ -as-triazine, in een opbrengst van 85 %; smp. 130-131°C.

VOORBEELD XIX

3-fenyl-1,4-dihydropyrido- $\bar{3},4\text{-}\underline{e7}$ -as-triazine
30 werd omgezet met butyrylchloride volgens de in voorbeeld II beschreven procedure, onder oplevering van 3-fenyl-1-butyryl-1,4-dihydropyrido- $\bar{3},4\text{-}\underline{e7}$ -as-triazine in een opbrengst van 78 %; smp. 225-226°C.

VOORBEELD XX

35 Een mengsel van 6 g (0,02 mol.) 1,2-dihydro-3-nonylpyrido- $\bar{3},4\text{-}\underline{e7}$ -as-triazine hydrochloride en 80 ml azijnzuur anhydride werd gedurende 2 uur op 80°C gehouden. Hierbij sloeg na afkoeling het produkt neer. Er werd 5 g (73 %) 3-nonyl-1-acetyl-1,2-dihydropyrido- $\bar{3},4\text{-}\underline{e7}$ -as-triazine verkregen;

smp. 209-210°C.

VOORBEELD XXI

3-hexyl-1,2-dihydropyrido- $\bar{3}$,4-e $\bar{7}$ -as-triazine
werd behandeld volgens de in voorbeeld XX beschreven procedure,
5 onder oplevering van 3-hexyl-1-acetyl-1,2-dihydropyrido-
 $\bar{3}$,4-e $\bar{7}$ -as-triazine hydrochloride in een opbrengst van 73 %;
smp. 215-216°C.

VOORBEELD XXII

3-(3',4',5'-trimethoxyfenyl)-1,2-dihydropyrido-
10 $\bar{3}$,4-e $\bar{7}$ -as-triazine werd behandeld volgens de in voorbeeld XX
beschreven procedure, onder oplevering van 3-(3',4',5'-tri-
methoxyfenyl)-1-acetyl-1,2-dihydropyrido- $\bar{3}$,4-e $\bar{7}$ -as-triazine
hydrochloride in een opbrengst van 85 %; smp. 271-272°C.

VOORBEELD XXIII

15 Er werd 3,93 g (0,01 mol.) 3-stearyl-1,2-dihydro-
pyrido- $\bar{3}$,4-e $\bar{7}$ -as-triazine hydrochloride omgezet met stearyl-
chloride volgens de in voorbeeld II beschreven procedure,
onder oplevering van 1-stearoyl-3-stearinyl-1,2-dihydropyrido-
 $\bar{3}$,4-e $\bar{7}$ -as-triazine hydrochloride in een opbrengst van 87 %;
20 smp. 79-80°C.

VOORBEELD XIV

Er werd 2,75 g (0,01 mol.) 3-(p-hydroxyfenyl)-
1,2-dihydropyrido- $\bar{3}$,4-e $\bar{7}$ -as-triazine hydrochloride omgezet
met pyridine-3-carbonylchloride volgens de in voorbeeld II be-
25 schreven procedure, onder oplevering van 1-nicotinoyl-3-(p-
hydroxyfenyl)-1,2-dihydropyrido- $\bar{3}$,4-e $\bar{7}$ -as-triazine hydrochlo-
ride in een opbrengst van 79 %; smp. 212-213°C.

VOORBEELD XXV

Er werd 2,75 g (0,01 mol.) 3-(o-hydroxyfenyl)-
30 1,2-dihydropyrido- $\bar{3}$,4-e $\bar{7}$ -as-triazine hydrochloride omgezet
met toluoylchloride volgens de in voorbeeld II beschreven pro-
cedure, onder oplevering van 1-(p-toluoyl)-3-(o-hydroxyfenyl)-
1,2-dihydropyrido- $\bar{3}$,4-e $\bar{7}$ -as-triazine hydrochloride in een
opbrengst van 73 %; smp. 202-203°C.

35 VOORBEELD XXVI

Er werd 2,46 g (0,01 mol.) 3-(2-pyridyl)-1,2-
dihydropyrido- $\bar{3}$,4-e $\bar{7}$ -as-triazine hydrochloride omgezet met
salicyloylchloride volgens de in voorbeeld II beschreven

procedure, onder oplevering van 1-salicyloyl-3-(2-pyridyl)-
1,2-dihydropyrido- $\overline{3},4\text{-}\overline{e}$ -as-triazine hydrochloride in een
opbrengst van 78 %; smp. 219-220°C.

5

C O N C L U S I E S

1. Geacyleerd pyrido-/ $\bar{3}$,4-e $\bar{7}$ -a-triazinederivaat met formule 1 van het formuleblad, waarin

R_1 = een C_{1-20} -alkylgroep, C_{1-4} -alkoxygroep, C_{1-4} -halogeenalkylgroep, furylgroep of pyridylgroep of een fenyl-
5 groep, fenyl-(C_{1-4} -alkyl)-groep of fenyl-(C_{2-4} -alkenyl)-groep, eventueel met 1-3 al dan niet gelijke substituenten op de aromatische groep, welke substituenten halogeen, trifluormethyl, nitro, hydroxy, C_{1-4} -alkyl- of C_{1-4} -alkoxygroepen zijn,

R_2 = een waterstofatoom of een groep met de formule R_1 -CO-, waarin R_1 de boven vermelde betekenissen heeft,

R_3 = een waterstofatoom, een fenylgroep, die eventueel een hydroxysubstituent draagt of tot 3 C_{1-4} -alkoxysubstituenten, een naftylgroep met eventueel een hydroxysubstituent, een fenyl-(C_{1-4} -alkyl)-groep, een pyridylgroep of een
15 C_{1-20} -alkylgroep en

R_4 = een waterstofatoom of een groep met de formule R_1 -CO-, waarin R_1 de boven vermelde betekenissen heeft, en

R_5 samen met R_2 of R_4 een valentiebinding vormt, in welk geval R_2 of R_4 niet de bovenvermelde betekenissen mag
20 hebben, of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout ervan.

2. Verbinding met formule 1 van het formuleblad volgens conclusie 1, waarin

R_1 = methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, caprinyll, stearyl, methoxy, ethoxy, chloormethyl, trifluormethyl, benzyl,
25 fenethyl, cinnamoyl, furyl of pyridyl, of fenyl eventueel met een chloor-, broom-, trifluormethyl-, hydroxy- of methylsubstituent,

R_2 = een waterstofatoom,

R_3 = een waterstofatoom of methyl, ethyl, hexyl,
30 octyl, nonyl, stearynl, benzyl, fenyl, hydroxyfenyl, trimethoxyfenyl of pyridyl en

R_4 = een waterstofatoom of een groep met de formule -OC- R_1 , waarin R_1 de in conclusie 2 gedefiniëerde betekenissen heeft,

35 of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan.

3. 3-fenyl-1-propionyl-1,4-dihydropyrido-/ $\bar{3}$,4-e $\bar{7}$ -as-triazine, 3-fenyl-1-propionyl-1,4-dihydropyrido-/ $\bar{3}$,4-e $\bar{7}$ -as-triazine hydrochloride, of 3-fenyl-1-acetyl-1,4-dihydropyrido-

/3,4-e7-as-triazine.

4. Hydrochloriden van de verbindingen volgens conclusie 1 of 2.

5. Geneesmiddel met als werkzaam bestanddeel ten-
5 minste een verbinding met formule 1 van het formuleblad, waar-
in R_1 , R_2 , R_3 en R_4 de in conclusie 1 gedefiniëerde betekenissen hebben, of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan, samen met een gebruikelijke farmaceutische drager en/of hulpstof.

10 6. Werkwijze voor de bereiding van een geacyleerd pyrido-/3,4-e7-as-triazinederivaat met formule 1 van het formuleblad, waarin

R_1 = een C_{1-20} -alkylgroep, C_{1-4} -alkoxygroep, C_{1-4} -halogeenalkylgroep, furylgroep of pyridylgroep of een fenyl-
15 groep, fenyl- $(C_{1-4}$ -alkyl)-groep of fenyl- $(C_{2-4}$ -alkenyl)-groep, eventueel met 1-3 al dan niet gelijke substituenten op de aromatische groep, welke substituenten halogeen, trifluormethyl, nitro, hydroxy, C_{1-4} -alkyl- of C_{1-4} -alkoxygroepen zijn,

R_2 = een waterstofatoom of een groep met de formule R_1 -CO-, waarin R_1 de boven vermelde betekenissen heeft,
20

R_3 = een waterstofatoom, een fenylgroep, die eventueel een hydroxysubstituent draagt of tot 3 C_{1-4} -alkoxysubstituenten, een naftylgroep met eventueel een hydroxysubstituent, een fenyl- $(C_{1-4}$ -alkyl)-groep, een pyridylgroep of een
25 C_{1-20} -alkylgroep en

R_4 = een waterstofatoom of een groep met de formule R_1 -CO-, waarin R_1 de boven vermelde betekenissen heeft en

R_5 samen met R_2 of R_4 een valentiebinding vormt, in welk geval R_2 of R_4 niet de bovenvermelde betekenissen mag
30 hebben, of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan, met het kenmerk, dat een pyrido-/3,4-e7-as-triazine met formule 2 van het formuleblad of een zuuradditiezout daarvan, waarin R_3 en R_4 de boven vermelde betekenissen hebben en R_6 waterstof is of waarin R_6 en R_3 of R_3 en R_4 samen
35 een valentiebinding voorstellen, wordt omgezet met een acyleeringsmiddel met formule 3 van het formuleblad, waarin R_1 de boven vermelde betekenissen heeft en X een vertrekkende groep voorstelt en desgewenst een vrije base van de verbinding met formule 1 van het formuleblad wordt omgezet in zijn farmaceu-

tisch aanvaardbaar zuuradditiezout, of wordt desgewenst een base met formule 1 van het formuleblad vrijgemaakt uit zijn zuuradditiezout.

7. Werkwijze volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat de verbinding met formule 3, waarin X een halogeenatoom is, in het bijzonder chloor, of een groep met de algemene formule $R_1\text{-CO-}$, waarin R_1 de in conclusie 6 gedefiniëerde betekenissen heeft, wordt gebruikt als acyleringsmiddel.

10 8. Werkwijze volgens conclusie 6, voor de bereiding van verbindingen met formule 1 van het formuleblad, waarin

R_1 = methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, capriny, stearyl, methoxy, ethoxy, chloormethyl, trifluormethyl, benzyl, 15 fenethyl, cinnamoyl, furyl of pyridyl, of fenyl eventueel met een chloor-, broom-, trifluormethyl-, hydroxy- of methylsubstituent,

R_2 = een waterstofatoom,

R_3 = een waterstofatoom of methyl, ethyl, hexyl, 20 octyl, nonyl, stearynyl, benzyl, fenyl, hydroxyfenyl, trimethoxyfenyl of pyridyl en

R_4 = een waterstofatoom of een groep met de formule $R_1\text{-CO-}$, waarin R_1 de in conclusie 8 gedefiniëerde betekenissen heeft,

25 of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan, met het kenmerk, dat de op de juiste wijze gesubstitueerde uitgangsmaterialen worden gebruikt.

9. Werkwijze volgens conclusie 6, voor de bereiding van 3-fenyl-1-propionyl-1,4-dihydropyrido- $\bar{3},4\text{-e}$ -as-triazine, 3-fenyl-1-propionyl-1,4-dihydropyrido- $\bar{3},4\text{-e}$ -as-triazine hydrochloride of 3-fenyl-1-acetyl-1,4-dihydropyrido- $\bar{3},4\text{-e}$ -as-triazine, met het kenmerk, dat de op de juiste wijze gesubstitueerde uitgangsmaterialen worden gebruikt.

35 10. Werkwijze voor de bereiding van een geneesmiddel, met het kenmerk, dat een verbinding met formule 1 van het formuleblad, waarin R_1 , R_2 , R_3 en R_4 de in conclusie 6 gedefiniëerde betekenissen hebben, of een farma-

ceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan, wordt gemengd met een gebruikelijke vaste of vloeibare inerte farmaceutische drager of verdunningsmiddel.

11. Verbinding volgens conclusies 1-4, zoals in
5 hoofdzaak hiervoor beschreven, met bijzondere verwijzing naar de voorbeelden.

12. Werkwijze volgens conclusies 6-9, zoals in hoofdzaak hiervoor beschreven, met bijzondere verwijzing naar de voorbeelden.

10

FORMULEBLAD

