

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

270 233

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 477/04
C 07 D 487/04
C 07 D 513/04

(21) PV 8722 - 87.J
(22) Přihlášeno 01 12 87
(30) Právo přednosti 12 12 86 (8629711)
14 09 87 (8721564) GB

(40) Zveřejněno 13 10 89
(45) Vydáno 04 03 91

(72) Autor vynálezu

ATTWOOD MICHAEL RICHARD, HITCHIN
CRACKETT PETER HEDLEY, BALDOCK

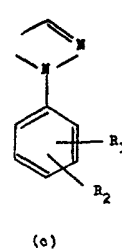
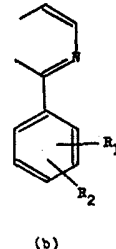
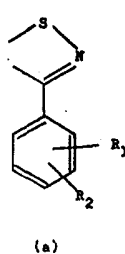
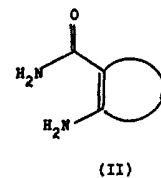
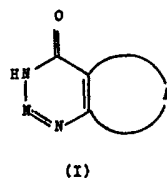
(73) Majitel patentu

LAWTON GEOFFREY, HITCHIN (GB)
F. HOFFMANN - LA ROCHE AG, BASILEJ (CH)

(54)

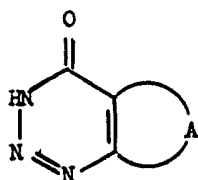
Způsob výroby nových derivátů triazinu

(57) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A znamená skupiny vzorců (a), (b) nebo (c), kde R¹ a R² znamenají každý zvlášť vodík, halogen, trifluormethyl, nitro-skupinu, kyanoskupinu, C₁-6-alkyl, C₁-6-alkoxy, C₃-6-alkenyl, C₁-6-alkylthio, C₁-6-alkanoylamino, aryloxy, aryl(C₁-6-alkyl), aryl(C₁-6-alkoxy), aryl(C₁-6-alkoxy)karbonylamino nebo 4-O-CH₂-R³ nebo R¹ a R² na sousedních atomech uhlíku znamenají společně skupinu -CH=CH-CH=CH- nebo -CH₂-CH₂-O- a R³ znamená hydroxy(C₁-4-alkyl), přičemž "aryl" znamená fenyl nebo substituovaný fenyl, se připravují reakcí odpovídající sloučeniny vzorce II s kyselinou dusitou. Získané sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako léčiva.



Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů triazinu, které mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako léčiva.

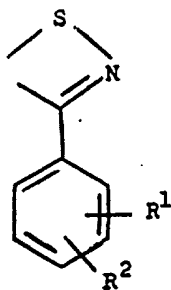
Bylo zjištěno, že deriváty triazinu obecného vzorce I



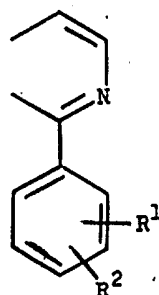
(I),

ve kterém

A znamená skupinu obecného vzorce (a), (b) nebo (c)

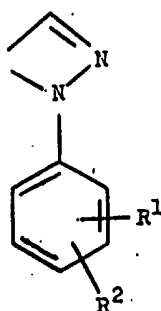


(a)



(b)

nebo



(c).

kde

R^1 a R^2

znamenají každý zvlášť atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenyloxyskupinu se 3 až 6 atomy u-

hlíku, alkythioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxyskupinu, arylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, arylalkoxykarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo skupinu vzorce $-O-CH_2-R^3$, nebo R^1 a R^2 vázané na sousedících atomech uhlíku znamenají společně skupinu vzorce $-CH=CH-CH=CH-$ nebo $-CH_2-CH_2-O-$, a

R^3 znamená hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

příčemž arylovou částí ve shora uvedených substituentech je fenylová skupina nebo fenylová skupina nesoucí alespoň jeden substituent zvolený ze skupiny, která je tvořena atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinou a kyanoskupinou, mají cenné farmakologické vlastnosti.

V tomto popisu používané výrazy "alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku" a "alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku", označují alkylové skupiny s přímým řetězcem nebo s rozvětveným řetězcem, které obsahují uvedený počet atomů uhlíku, jako je methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, sek.butylová skupina, terc.butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina a pod.

Výraz "alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku" označuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, tak jak je definována shora, která je vázána přes atom kyslíku. Jako příklady alkoxyskupin s 1 až 6 atomy uhlíku lze uvést methoxyskupinu, ethoxyskupinu, n-propoxyskupinu, isopropoxyskupinu, n-butoxyskupinu, isobutoxyskupinu, terc.butoxyskupinu a pod.

Výraz "alkenyloxyskupina se 3 až 6 atomy uhlíku" označuje alkenyloxyskupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku s řetězcem přímým nebo s řetězcem rozvětveným, jako je allyloxyskupina, butenyloxyskupina a pod.

Výraz "alkylthioskupina s 1 až 6 atomy uhlíku" označuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, tak, jak je definována shora, která je vázána přes atom síry. Jako příklady alkylthioskupin s 1 až 6 atomy uhlíku lze uvést methylthioskupinu, ethylthioskupinu, n-propylthioskupinu, isopropylthioskupinu, n-butylthioskupinu apod.

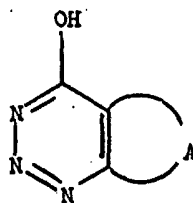
"Alkanoylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku" ve významu alkanoylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku se odvozuje od alkanokarboxylové kyseliny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku. Jako příklady lze uvést formylovou skupinu, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu, butyrylovou skupinu apod.

Arylová část aryloxyskupiny, arylalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo arylalkoxykarbonylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, je představována nesubstituovanou fenylovou skupinou nebo fenylovou skupinou nesoucí jeden nebo více substituentů zvolených ze skupiny, která je tvořena atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinou a kyanoskupinou. Jako příklady aryloxyskupin lze uvést fenoxyskupinu, 4-chlorfenoxyskupinu, 4-tolyloxyskupinu atd. Jako příklady arylalkylových skupin s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části lze uvést benzylovou skupinu, 4-chlorbenzylovou skupinu, 4-tolylovou skupinu, 4-methoxybenzylovou skupinu, fenethyllovou skupinu atd. Jako příklady arylalkoxyskupin s 1 až 6 atomy uhlíku a alkoxylové části lze uvést benzyloxyskupinu, 4-chlorbenzyloxyskupinu, 4-tolyloxyskupinu, 4-methoxybenzyloxyskupinu atd.

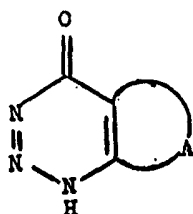
Jako příklady skupin obecného vzorce $-O-CH_2-R^3$ lze uvést 2-hydroxyethoxyskupinu, 3-hydroxypropoxyskupinu apod.

Výraz "halogen" označuje atomy fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat v tautomerních formách vzorce



a



ve kterých

A má shora uvedený význam.

Způsob výroby takovýchto tautomerů tvoří rovněž předmět předloženého vynálezu.

Výhodou skupiny sloučenin obecného vzorce I tvoří sloučeniny, ve kterých A znamená skupinu shora uvedeného obecného vzorce (a). V takovýchto sloučeninách znamená R^1 výhodně atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu nebo kyanoskupinu a R^2 znamená výhodně atom vodíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, s tím, že alespoň jeden ze substituentů R^1 a R^2 má jiný význam než atom vodíku.

Nejvýhodnějšími sloučeninami obecného vzorce I, ve kterém A znamená skupinu obecného vzorce (a), jsou dále uvedené sloučeniny:

7-(3-trifluormethyl-4-methoxyfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on,

7-(3-chlor-4-methoxyfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on,

7-(3-fluor-4-methoxyfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on,

7-(3-trifluormethylfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on,

7-(4-isopropoxyfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on,

7-(4-benzylloxyfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on a

7-(3-kyan-4-methoxyfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on.

Další výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří sloučeniny, ve kterých A znamená skupinu obecného vzorce (c). V takovýchto sloučeninách znamená R^1 výhodně atom vodíku a R^2 znamená výhodně alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Nejvýhodnější sloučeninou obecného vzorce I, ve kterém A znamená skupinu obecného vzorce (c), je

7-(4-methoxyfenyl)-7H-pyrazolo 3,4-d -1,2,3-triazin-4(3H)-on.

Jako příklady dalších zajímavých sloučenin obecného vzorce I lze uvést následující sloučeniny:

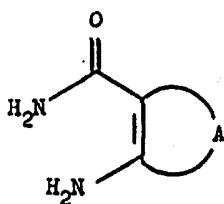
7-fenylisothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(3-ethylfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(3-methylfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(3-chlorfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(3-bromfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(3-kyanfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(3-methoxyfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(4-methoxyfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(3-fluorfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(4-acemidofenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(4-benzyloxyformamidofenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(4-nitrofenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(4-chlorfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(4-bromfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(4-fenoxyfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(2-naftyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(3,5-dimethylfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(4-benzylfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(3-isopropylfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(3-trifluormethyl-4-benzyloxyfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
8-fenylpyrido [3,4-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
8-(3-trifluormethylfenyl)pyrido [3,4-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-fenyl-7H-pyrazolo [3,4-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(3-trifluormethylfenyl)-7H-pyrazolo [3,4-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(3-chlorfenyl)-7H-pyrazolo [3,4-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(4-ethylfenyl)-7H-pyrazolo [3,4-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(4-methylthiofenyl)-7H-pyrazolo [3,4-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on a
7-(3-chlor-4-methoxyfenyl)-7H-pyrazolo [3,4-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on.

Dalšími zajímavými sloučeninami spadajícími pod obecný vzorec I jsou následující sloučeniny :

7-(4-ethylfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,
7-(4-isobutylfenyl)isothiazolo [4,5-d] -1,2,3-triazin-4(3H)-on,

7-(4-allyloxy-3-kyanfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on,
 7-[3-kyan-4-(2-hydroxyethoxy)fenyl]isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on,
 7-[3-kyan-4-(3-hydroxypropoxy)fenyl]isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on,
 7-(3-kyan-4-methylthiofenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on,
 8-(4-methoxyfenyl)pyrido[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on,
 8-(4-benzyloxyfenyl)pyrido[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on,
 8-(3-fluor-4-methoxyfenyl)pyrido[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on,
 8-(3-chlor-4-methoxyfenyl)pyrido[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on,
 8-(4-methoxy-3-trifluormethylfenyl)pyrido[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on a
 8-(4-benzyloxy-3-trifluormethylfenyl)pyrido[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on.

Podle předloženého vynálezu se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce II



(II),

ve kterém

A má shora uvedený význam, s kyselinou dusitou.

Reakce sloučeniny vzorce II s kyselinou dusitou postupem podle vynálezu se může provádět o sobě známým způsobem. Tak se například může na sloučeninu vzorce II působit silnou anorganickou kyselinou, výhodně halogenovodíkovou kyselinou, jako chlorovodíkovou kyselinou, a dusitanem alkalického kovu, výhodně dusitanem sodným, ve vodném prostředí při nízké teplotě (například při teplotě kolem 0 °C), přičemž se in situ tvoří kyselina dusitá. Pokud je to žádoucí, může vodné prostředí obsahovat inertní organické rozpouštědlo, které je mísitelné s vodou, jako například alkankarboxylovou kyselinu se 2 až 6 atomy uhlíku, jako například octovou kyselinu, alkanol s 1 až 6 atomy uhlíku, například ethanol, N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, N-methylpyrrolidon nebo podobná rozpouštědla. Alternativně je možné sloučeninu vzorce II zahřívát, zejména na teplotu varu pod zpětným chladičem, a isoamylnitritem v přítomnosti inertního organického rozpouštědla, které není mísitelné s vodou, například halogenovaného uhlovodíku, jako chloroformu.

Sloučeniny obecného vzorce II, které se používají jako výchozí látky, jsou známými sloučeninami nebo jsou analogy známých sloučenin, které se mohou vyrobit podobným způsobem, jako známé sloučeniny. Přípravu jednotlivých výchozích látek blíže popisují některé z dále uvedených příkladů.

Sloučeniny obecného vzorce I mají cenné farmakodynamické vlastnosti. Zvláště pak uvedené sloučeniny představují inhibitory oxidázy xantinu a mohou se používat k léčení nebo k

prevenci ischemie, která může být myokardiálního, cerebrálního, renálního nebo/a intesti-
nálního původu.

Aktivitu sloučenin vyráběných podle vynálezu na inhibici oxidázy xantinu lze demon-
strovat pomocí následujícího testu.

Oxidáza xantinu se získá z krysích jater podle metody, kterou popsali E. Della Corte
a F. Stirpe v Biochem. J. 117, 97 (1970) a míchá se alespoň 24 hodin před použitím. Na roz-
toky 3 ml 0,1M vodného roztoku tris-HCl-pufu (pH 8,1) obsahující 10^{-5} mol xantinu se pů-
sobí 200 μ l oxidázy xantinu rozpuštěné v 0,1M vodném roztoku tris-HCl-pufu (pH 8,1) a roz-
toky se inkubují při teplotě 30 °C za přítomnosti a nepřítomnosti testované látky, načež se
vznik močové kyseliny z xantinu zaznamenává měřením absorpce světla při 293 nm. Poté se sta-
noví hodnota IC_{50} , tj. koncentrace testované látky potřebná k inhibici 50 % oxidace xantinu
na močovou kyselinu, kterážto oxidace je katalyzována oxidázou xantinu.

Získané výsledky pro dále uvedené reprezentativní sloučeniny obecného vzorce I, jakož-
to testované látky, jsou uvedeny v následující tabulce.

T a b u l k a

sloučenina vzorce I	hodnota IC_{50} (nmol)
7-(3-trifluormethyl-4-methoxyfenyl)isothiazolo [4,5-d]- -1,2,3-triazin-4(3H)-on	4
7-(3-chlor-4-methoxyfenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3- -triazin-4(3H)-on	4
7-(3-fluor-4-methoxyfenyl)isothiazolo-[4,5-d]-1,2,3- -triazin-4(3H)-on	8
7-(4-acetamidofenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3- -triazin-4(3H)-on	7
8-(3-trifluormethylfenyl)pyrido [3,4-d]-1,2,3- -triazin-4(3H)-on	48
7-(3-chlor-4-methoxyfenyl)-7H-pyrazolo-[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on	6
7-(4-methylthiofenyl)-7H-pyrazolo [3,4-d]-1,2,3- -triazin-4(3H)-on	18
7-(3-trifluormethylfenyl)-7H-pyrazolo-[3,4-d]-1,2,3- -triazin-4(3H)-on	35

Sloučeniny vzorce I se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických
přípravků. Farmaceutické přípravky lze aplikovat orálně, například ve formě tablet, povlé-
kaných tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí.
Kromě toho se mohou farmaceutické přípravky aplikovat rektálně, například ve formě čípků,
nebo parenterálně, například ve formě injekčních roztoků.

Za účelem výroby farmaceutických přípravků sloučenin vzorce I se zmíněné sloučeni-
ny zpracovávají s farmaceuticky inertními anorganickými nebo organickými pomocnými látkami.
Vhodnými pomocnými látkami, které se mohou používat k přípravě tablet, potahovaných tablet,
dražé a tvrdých želatinových kapslí, jsou například mléčný cukr, kukuřičný škrob a jeho de-
riváty, mastek, stearová kyselina nebo její soli atd. Vhodnými pomocnými látkami pro měkké
želatinové kapsle jsou například rostlinné oleje, vosky, tuky, polopevné a kapalné polyoly
atd. Jako příklady vhodných pomocných látek pro přípravu roztoků a sirupů lze uvést vodu,
polyoly, sacharózu, invertní cukr, glukózu atd. Vhodnými pomocnými látkami pro injekční

roztoky jsou například voda, alkoholy, polyoly, glycerol, rostlinné oleje atd. Jako příklady vhodných pomocných látek pro přípravu čípků lze uvést přírodní nebo ztužované oleje, vosky, tuky, polopevné nebo kapalné polyoly atd.

Farmaceutické přípravky mohou obsahovat také konzervační prostředky, pomocná rozpouštědla, stabilizační prostředky, povrchově aktivní prostředky, emulgátory, sladidla, barviva, aromatizující prostředky, soli k ovlivňování osmotického tlaku, pufrů, povlékací prostředky nebo antioxidační prostředky. Tyto přípravky mohou obsahovat rovněž další terapeuticky cenné látky.

Sloučeniny obecného vzorce I vyráběné postupem podle tohoto vynálezu, se mohou používat k léčení nebo k profylaxi chorob, zvláště ischemie nebo dny. Dávka sloučenin vzorce I se může pohybovat v širokých mezích a může se přizpůsobit individuálním požadavkům v každém jednotlivém případě. Obecně činí tato dávka v případě orálního podání dospělým pacientům denně asi 5 mg až asi 500 mg i když shora uvedené hranice může být překročena, pokud se to ukáže účelným. Denní dávka se může aplikovat jako jednotlivá dávka nebo rozdělena do několika dílčích dávek.

Předložený vynález blíže objasňují následující příklady, které však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuji.

Příklad 1

219 mg 4-amino-3-fenyl-5-isothiazolkarboxamidu v 7,2 ml ledové kyseliny octové a 4 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny se míchá při teplotě 0 °C během přidávání roztoku 80 mg dusitanu sodného v 1,2 ml vody. Směs se udržuje přes noc pod teplotou místnosti a vyloučený produkt se odfiltruje a překrystaluje se z methanolu. Získá se 164 mg 7-fenylisothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-onu. Vzorek překrystalovaný z vodného methanolu taje při 179 až 180 °C (rozklad).

Příklad 2

496 mg 4-amino-3-(3-ethylfenyl)-5-isothiazolkarboxamidu v 7 ml ledové kyseliny octové, 4 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny a 4 ml N-methylpyrrolidonu se míchá při teplotě 0 °C během přidávání 165 mg dusitanu sodného v 1 ml vody. Reakční směs se potom udržuje 1,5 hodiny na teplotě 0 °C, poté se zfiltruje a pevný zbytek se překrystaluje z ethanolu. Získá se 400 mg 7-(3-ethylfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-onu. Teplota tání 156 až 157 °C (rozklad).

Příklad 3

1 g 4-amino-3-(4-methoxyfenyl)-5-isothiazolkarboxamidu v 10 ml ledové kyseliny octové a 3 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny se míchá při teplotě 0 °C během přidávání roztoku 416 mg dusitanu sodného v 5 ml vody. Chladicí lázeň se poté odstraní, směs se míchá 1 hodinu a vyloučený produkt se odfiltruje. Překrystalováním z vodného dimethylformamidu se získá 820 mg 7-(4-methoxyfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-onu ve formě ne zcela bílé pevné látky o teplotě tání 213 °C (rozklad).

Příklad 4

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladech 1 až 3 se vyrobí následující sloučeniny :

7-(3-methylfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on,
teplota tání 181 až 183 °C (rozklad),

7-(3-chlorfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 190 °C (rozklad),

- 7-(3-bromfenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 184 až 185 °C (rozklad),
- 7-(3-kyanfenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 190 °C (rozklad),
- 7-(3-methoxyfenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 189 až 190 °C,
- 7-(3-fluorfenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 183 °C (rozklad),
- 7-(3-trifluormethylfenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 215 až 216 °C (rozklad),
- 7-(4-isopropoxyfenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 187 °C (rozklad),
- 7-(4-benzyloxyfenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 197 °C (rozklad),
- 7-(4-nitrofenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 201 až 204 °C (rozklad),
- 7-(4-chlorfenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 191 °C (rozklad),
- 7-(4-bromfenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 207 °C (rozklad),
- 7-(4-fenoxifenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 170 °C (rozklad),
- 7-(2-naftyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 189 °C (rozklad),
- 7-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 209 °C (rozklad),
- 7-(3-fluor-4-methoxyfenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 198 až 199 °C (rozklad),
- 7-(3-chlor-4-methoxyfenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 210 °C (rozklad),
- 7-(3-trifluormethyl-4-methoxyfenyl)isothiazolo- [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 232 °C (rozklad),
- 7-(3,5-dimethylfenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 188 °C (rozklad),
- 7-(4-benzylfenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 174 až 175 °C (rozklad),
- 7-(3-isopropylfenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 155 až 156 °C (rozklad),
- 7-[3,5-bis(trifluor,ethyl)fenyl]isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 240 až 242 °C (rozklad),
- 7-(3-trifluormethyl-4-benzyloxyfenyl)isothiazolo- [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 199 °C (rozklad),
- 7-(4-ethylfenyl)isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 172 až 173 °C (rozklad),

7-(4-isobutylfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 178 °C (rozklad),

7-(3-kyan-4-methoxyfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 216 až 219 °C (rozklad),

7-(4-allyloxy-3-kyanfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 185 až 187 °C (rozklad),

7-[3-kyan-4-(3-hydroxypropoxy)fenyl]isothiazolo-[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 194 až 197 °C (rozklad),

7-[3-kyan-4-methylthiofenyl]isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 204 až 205 °C (rozklad a

7-(4-acetamidofenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 239 °C (rozklad).

Příklad 5

22,5 g 4-amino-3-(4-benzylloxyformamidofenyl)-5-isothiazolkarboxamidu ve 25 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny a 150 ml N-methylpyrrolidonu se na ledové lázni ochladí a za míchání se v ochlazení pokračuje během přidání 4,89 g dusitanu sodného rozpouštěného ve 20 ml vody. Po 0,5 hodině se přidá k reakční směsi 150 ml vody a výsledná sraženina se odfiltruje, promyje vodou, vysuší se za sníženého tlaku a překrystaluje se z ethylacetátu. Získá se 16,6 g 7-(4-benzylloxyformamidofenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-onu o teplotě tání 190 až 191 °C (rozklad).

Příklad 6

562 mg 3-amino-2-(3-trifluormethylfenyl)-4-pyridinkarboxamidu se míchá při teplotě 0 °C v 5 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny během přidávání 160 mg dusitanu sodného v 1 ml vody. Po 0,5 hodině se reakční směs zředí vodou a ethylacetátem a směs se zalkalizuje hydrogenuhlíčanem sodným. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Získá se 400 mg 8-(3-trifluormethylfenyl)pyrido[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-onu ve formě pevné látky o teplotě tání 192 až 193 °C (rozklad).

Příklad 7

639 mg 3-amino-2-fenyl-4-pyridinkarboxamidu v 7 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny se míchá na ledové lázni v průběhu přidávání 240 mg dusitanu sodného ve 2 ml vody. Po 0,5 hodině se přidá vodný roztok hydrogenuhlíchanu sodného až k dosažení alkalické reakce a poté se produkt extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se. Odparek se překrystaluje z ethanolu. Získá se 420 mg 8-fenylpyrido[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-onu o teplotě tání 211 °C (rozklad).

3-amino-2-fenyl-4-pyridinkarboxamid, který se používá jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem :

1 g 3-amino-2-fenyl-4-pyridinkarbonitrilu se zahřívá po dobu 3,5 hodiny ve 20 ml vody a 10 ml dioxanu v přítomnosti 4 g iontoměniče Amberlite IRA-400-OH (v OH-cyklu) k varu pod zpětným chladičem. Poté se pryskyřice odstraní filtrací a filtrát se odpaří. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a ethylacetátu v poměru 1 : 19 jako elučního činidla. Získaný produkt se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a petroletheru. Získá se 900 mg 3-amino-2-fenyl-4-pyridin-karboxamidu o teplotě tání 163 až 164 °C.

Analogickým způsobem se připraví následující pyridinkarboxamidy, které se používají jako výchozí látky :

3-amino-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-pyridinkarboxamid
teplota tání 193 až 195 °C,

3-amino-2-(3-chlor-4-methoxyfenyl)-4-pyridinkarboxamid
teplota tání 213 až 215 °C,

3-amino-2-(4-methoxy-3-trifluormethylfenyl)-4-pyridinkarboxamid
teplota tání 195 až 197 °C a

3-amino-2-(4-benzyloxy-3-trifluormethylfenyl)-4-pyridinkarboxamid
teplota tání 155 až 157 °C.

Příklad 8

300 mg 3-amino-2-(4-methoxyfenyl)-4-pyridinkarboxamidu se míchá při teplotě 0 °C v 5 ml ledové kyseliny octové a 1 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny v průběhu přidávání 128 mg dusitanu sodného ve 2 ml vody. Poté se chladicí lázeň odstraní, ke směsi se přidají 3 ml vody, směs se míchá 0,5 hodiny a vyloučený produkt se odfiltruje. Překrystalováním z vodného dimethylformamidu se získá 275 mg 8-(4-methoxyfenyl)pyrido[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-onu ve formě žlutých jehlic o teplotě tání 226 °C (rozklad).

Následující sloučeniny se připraví analogickým způsobem :

8-(4-benzyloxyfenyl)pyrido[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 221 °C (rozklad),

8-(3-fluor-4-methoxyfenyl)pyrido[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 228 až 230 °C (rozklad),

8-(3-chlor-4-methoxyfenyl)pyrido[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 235 až 237 °C (rozklad),

8-(4-methoxy-3-trifluormethylfenyl)pyrido[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 233 až 235 °C (rozklad) a

8-(4-benzyloxy-3-trifluormethylfenyl)pyrido[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 203 až 205 °C (rozklad).

3-amino-2-(4-methoxyfenyl)-4-pyridinkarboxamid používaný jako výchozí látka v prvním odstavci tohoto příkladu, se připraví následujícím způsobem :

1 g 3-amino-2-(4-methoxyfenyl)-4-pyridinkarbonitrilu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin v 10 ml vody a 10 ml dioxanu v přítomnosti 4 g Dowexu 1X4-100 (v OH-cyklu). Iontoměničová pryskyřice se odstraní filtrací a filtrát se odpaří za účelem odstranění dioxanu. Vodný zbytek se extrahuje ethylacetátem a organická fáze se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, poté se vysuší síranem sodným a odpaří se. Překrystalováním zbytku ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá 500 mg 3-amino-2-(4-methoxyfenyl)-4-pyridinkarboxamidu ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 179 až 181 °C.

Dále uvedený pyridinkarboxamid, který se používá jako výchozí látka, se připraví analogickým způsobem:

3-amino-2-(4-benzyloxyfenyl)-4-pyridinkarboxamid
teplota tání 201 až 202 °C.

Příklad 9

500 mg 1-(4-methoxyfenyl)-5-amino-4-pyrazolkarboxamidu v 9 ml ledové kyseliny octové a 5 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny se míchá při teplotě 0 °C v průběhu přidávání

roztoku 150 mg dusitanu sodného ve 3 ml vody. Reakční směs se udržuje při teplotě 0 °C po dobu 10 minut, potom se nechá zahřát na teplotu místnosti a míchá se dalších 20 minut. Vyloučený produkt se odfiltruje a překrystaluje se z vodného dimethylformamidu. Získá se 150 mg 7-(4-methoxyfenyl)-7H-pyrazolo(3,4-d)-1,2,3-triazin-4(3H)-onu o teplotě tání 158 až 160 °C.

1-(4-methoxyfenyl)-5-amino-4-pyrazolkarboxamid, který se používá jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem :

1,5 g 1-(4-methoxyfenyl)-5-amino-4-pyrazolkarbonitrilu se míchá při teplotě 10 až 15 °C s 10 ml koncentrované kyseliny sírové až do úplného rozpuštění veškeré pevné látky. Poté se směs vylije do 60 g ledové drti a směs se zalkalizuje koncentrovaným roztokem amoniaku. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje se vodou a překrystaluje se z ethanolu. Získá se 900 mg 1-(4-methoxyfenyl)-5-amino-4-pyrazolkarboxamidu o teplotě tání 213 až 215 °C.

Příklad 10

1 g 5-amino-1-fenyl-4-pyrazolkarboxamidu v 13 ml ledové kyseliny octové a 10 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny se míchá při teplotě 0 °C během přidávání roztoku 0,4 g dusitanu sodného v 6 ml vody. Směs se udržuje na teplotě 0 °C po dobu 20 minut. Potom se nechá zahřát na teplotu místnosti a míchá se další dvě hodiny. Vyloučený produkt se odfiltruje a překrystaluje z ethanolu. Získá se 580 mg 7-fenyl-7H-pyrazolo-[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-onu o teplotě tání 150 a 151 °C.

5-amino-1-fenyl-4-pyrazolkarboxamid, který se používá jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem :

9 g 5-amino-1-fenyl-4-pyrazolkarbonitrilu se míchá při teplotě 10 až 15 °C spolu se 40 ml koncentrované kyseliny sírové až do úplného rozpuštění pevné látky. Poté se směs vylije na 150 g ledové drti a směs se zalkalizuje koncentrovaným roztokem amoniaku. Vyloučený produkt se odfiltruje a čistí se chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu obsahujícího 5 % methanolu jako elučního činidla. Získá se 5,8 g 5-amino-1-fenyl-4-pyrazolkarboxamidu. Vzorek překrystalovaný z vody taje při 163 až 165 °C.

Příklad 11

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 13 až 14 se připraví následující sloučeniny :

7-(3-trifluormethylfenyl)-7H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 144 až 145 °C,

7-(3-chlorfenyl)-7H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 153 až 154 °C,

7-(4-ethylfenyl)-7H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 135 až 136 °C,

7-(4-methylthiofenyl)-7H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 150 až 152 °C a

7-(3-chlor-4-methoxyfenyl)-7H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on
teplota tání 161 až 163 °C (rozklad).

Následující příklady ilustrují farmaceutické přípravky, které obsahují jako účinnou složku sloučeniny vyráběné postupem podle předloženého vynálezu:

P ř í k l a d A

Tablety, obsahující dále uvedené složky, se mohou připravovat obvyklým způsobem :

složky	na 1 tabletu
7-(3-trifluormethyl-4-methoxy-fenyl)-isothiazolo [4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on	5 mg
laktóza	125 mg
kukuřičný škrob	65 mg
mastek	4 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	1 mg
hmotnost tablety	200 mg =====

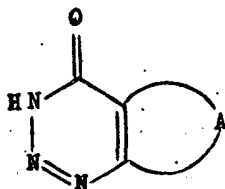
P ř í k l a d B

Kapsle, obsahující následující složky, se mohou připravovat obvyklým způsobem :

složky	na 1 kapsli
7-(3-chlor-4-methoxyfenyl)isothiazolo-[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on	10 mg
laktóza	165 mg
kukuřičný škrob	20 mg
mastek	5 mg
hmotnost náplně kapsle	200 mg =====

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

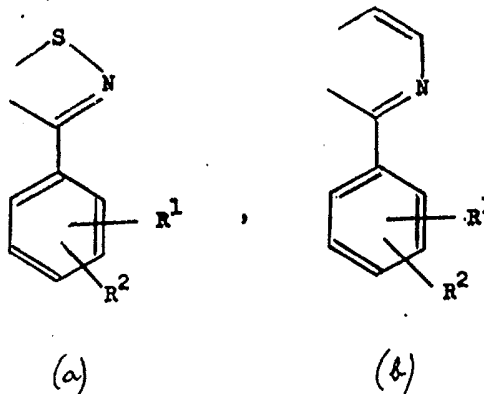
1. Způsob výroby nových derivátů triazinu, obecného vzorce I



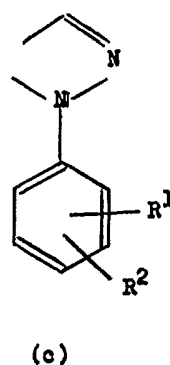
(I),

ve kterém

A znamená skupinu obecného vzorce (a), (b)
nebo (c)



nebo

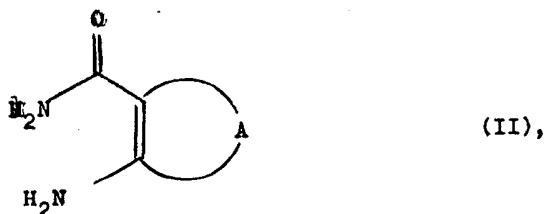


kde

R^1 a R^2

znamenají každý zvlášť atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenyloxy skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkylthio skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylamino skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxy skupinu, arylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, arylalkoxykarbonylamino skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo skupinu vzorce $-O-CH_2-R^3$, nebo R^1 a R^2 vázané na sousedních atomech uhlíku znamenají společně skupinu vzorce $-CH=CH-CH=CH-$ nebo $-CH_2-CH_2-O-$, a R^3 znamená hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž aryllovou částí ve shora uvedených substituentech R^1 a R^2 je fenylová skupina nebo fenylová skupina nesoucí alespoň jeden substituent zvolený ze skupiny, která je tvořena atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinou a kyanoskupinou,

vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



ve kterém

A má shora uvedený význam, působí kyselinou dusitou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém A znamená skupinu obecného vzorce (a), (b) nebo (c), kde R^1 a R^2 znamenají jednotlivě atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkokyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxyskupinu, arylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo arylalkoxykarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo R^1 a R^2 na sousedních atomech uhlíku znamenají společně skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; přičemž aryllová část ve shora uvedených skupinách má význam uvedený v bodě 1.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém A znamená skupinu obecného vzorce (a), přičemž R^1 a R^2 mají význam uvedený v bodě 1.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém A znamená skupinu obecného vzorce (a), kde R^1 znamená atom halogenu, atom vodíku, trifluormethylovou skupinu nebo kyanoskupinu a R^2 znamená atom vodíku, alkokyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, přičemž aryllová část má význam uvedený v bodě 1, s tím, že alespoň jeden ze substituentů R^1 a R^2 má jiný význam než atom vodíku.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 7-(3-trifluormethyl-4-methoxyfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-onu.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 7-(3-chlor-4-methoxyfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-onu.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 7-(3-fluor-4-methoxyfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-onu.
8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 7-(3-trifluormethylfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-onu.
9. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 7-(4-isopropoxyfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-onu.
10. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 7-(4-benzyloxyfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-onu.
11. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 7-(3-kyan-4-methoxyfenyl)isothiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-onu.
12. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A znamená skupinu obecného vzorce (c), přičemž R^1 a R^2 mají význam uvedený v bodě 1.
13. Způsob podle bodu 12, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A znamená skupinu obecného vzorce (c), kde R^1 znamená atom vodíku a R^2 znamená alkokyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.
14. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 7-(4-methoxyfenyl)-7H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-onu.