



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK  
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

# PATENTSCHRIFT 149 218

## Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int.Cl.<sup>3</sup>

(11)	149 218	(44)	01.07.81	3(51)	C 07 D 487/04
(21)	AP C 07 D / 219 247	(22)	25.02.80		
(31)	EE-2634	(32)	23.02.79	(33)	HU

---

(71) siehe (73)

(72) Benkő, Pál, Dr.; Koványi, Györgyi; Timár, Judit, Dr.; Sigmund, Mária; Petőcz, Lujza, Dr.; Görög, Péter, Dr.; Kosóczky, Ibolya, Dr.; Szirt, Enikő; Tondsev, Krisztina, HU

(73) EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár, Budapest, HU

(74) Patentanwaltsbüro Berlin, 1130 Berlin, Frankfurter Allee 286

---

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen Pyrido[3,4-e]-as-triazin-Derivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Pyrido[3,4-e]-as-triazin-Derivaten und der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze davon. Die neuen Verbindungen wirken auf das zentrale Nervensystem und besitzen insbesondere antiinflammatorische und analgetische Eigenschaften. Zur Herstellung von beispielsweise

1,4-Diacetyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin wird 1,4-Dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin mit Essigsäureanhydrid umgesetzt. Eine andere erfindungsgemäß herstellbare Verbindung ist 3-Phenyl-1-chloracetyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin-hydrochlorid, was durch Umsetzen von 3-Phenyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin-hydrochlorid mit Chloracetylchlorid als Acylierungsmittel erhalten wird.

12 877 55

219247 -1-

Verfahren zur Herstellung von neuen Pyrido[3,4-e]as-triazin-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Anmeldung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Pyrido[3,4-e]as-triazin-Derivaten, die für bestimmte medizinische Anwendungsfälle geeignet sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Es sind bereits zahlreiche Mittel bekannt, die auf das zentrale Nervensystem einwirken. Wegen der häufig vorhandenen Nebenwirkungen besteht jedoch ein Bedarf an weiteren geeigneten Mitteln.

Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist die Herstellung neuer Pyrido[3,4-e]-as-triazin-Derivate der allgemeinen Formel (I) und der pharmazeutisch anwendbaren Säureadditionssalze davon, worin

R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Halo-  
genalkyl, Furyl, Pyridyl, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-  
Alkyl) oder Phenyl-(C<sub>2</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkenyl) bedeutet, wo-  
bei die Phenylgruppe der drei letzteren Gruppen 1 bis 3  
identische oder verschiedene Substituenten - und zwar  
Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy, C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-  
Alkyl oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkoxy - tragen kann,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff oder eine Gruppe der allgemeinen Formel R<sub>1</sub>-CO- steht, worin R<sub>1</sub> die obige Bedeutung hat,

R<sub>3</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkyl, eine gegebenenfalls  
durch eine Hydroxygruppe oder höchstens drei C<sub>1</sub>- bis  
C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe(n) substituierte Phenylgruppe, eine  
gegebenenfalls hydroxysubstituierte Naphthylgruppe,  
eine in der Alkylkette 1 bis 4 Kohlenstoffatome ent-  
haltende Phenylalkylgruppe oder Pyridyl ist, und

R<sub>4</sub> für Wasserstoff oder eine Gruppe der allgemeinen Formel R<sub>1</sub>-CO- steht, worin R<sub>1</sub> die obige Bedeutung hat  
und

R<sub>5</sub> zusammen mit R<sub>2</sub> oder R<sub>4</sub> eine chemische Bindung bildet,  
wobei dasjenige von R<sub>2</sub> oder R<sub>4</sub>, das an der Doppelbin-  
dung beteiligt ist, keine der obigen Bedeutungen ha-  
ben kann.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I üben eine Wirkung auf das zentrale Nervensystem aus und besitzen insbesondere antiinflammatorische und analgetische Eigenschaften.

Dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin-Derivate, die keine Acylgruppen enthalten, sind in den ungarischen Patentschriften No. 164 031 und 168 502 beschrieben. Die bekannten Verbindungen verfügen über eine antimikrobiische Wirkung.

Es wurde nun gefunden, daß durch Einführung von einer oder mehreren Acyl-Gruppen, die Wirkung der Pyrido[3,4-e]as-triazin-Derivate sich verändert und die auf das zentrale Nervensystem wirkenden Eigenschaften in den Vordergrund treten. Die antiinflammatorischen Eigenschaften der erfundungsgemäßen neuen Verbindungen sind besonders wesentlich.

Vorteilhafte Vertreter der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind jene Verbindungen, in welchen

R<sub>1</sub> Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, Kapranyl, Stearyl, Methoxy, Äthoxy, Chlormethyl, Trifluormethyl, Benzyl, Phenyläthyl, Cinnamoyl, gegebenenfalls durch ein Chloratom oder Bromatom oder eine Trifluormethyl-, Hydroxy- oder Methylgruppe substituierte Phenylgruppe oder Furyl oder Pyridyl bedeutet,

R<sub>2</sub> Wasserstoff ist,

R<sub>3</sub> Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Hexyl, Oktyl, Nonyl, Stearyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxyphenyl, Trimethoxyphenyl oder Pyridyl bedeutet, und

R<sub>4</sub> Wasserstoff oder R<sub>1</sub>-CO- bedeutet, worin R<sub>1</sub> die in diesem Absatz angegebene Bedeutung hat.

Insbesondere vorteilhafte Vertreter der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die folgenden Derivate:

3-Phenyl-1-propionyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin,  
3-Phenyl-1-propionyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid und

3-Phenyl-1-acetyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin.

Die pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze der Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit anorganischen Säuren (z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure) oder organischen Säuren (z.B. Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Milchsäure usw.) gebildet werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren pharmazeutisch geeignete Säureadditionssalze können nach dem erfindungsgemäßen Verfahren derartig hergestellt werden, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II oder ein Säureadditionssalz davon, worin  $R_3$  und  $R_4$  die obige Bedeutung haben und  $R_6$  Wasserstoff bedeutet und  $R_6$  und  $R_5$  oder  $R_5$  und  $R_4$  zusammen eine chemische Bindung bilden, mit einem Acylierungsmittel der allgemeinen Formel III



umsetzt, worin X eine austretende Gruppe ist und  $R_1$  die obige Bedeutung hat, und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein mit einer organischen oder anorganischen Säure gebildetes pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz überführt oder aus einem Säureadditionssalz die Base der allgemeinen Formel I freigesetzt.

Als Acylierungsmittel der allgemeinen Formel III können sämtliche zur Acylierung von sekundären Aminen geeigneten Säuren und Säurederivate verwendet werden. Die Karbonsäure-anhydride, Karbonsäurehalogenide und Karbonsäureester haben sich als besonders vorteilhaft erwiesen.

Falls  $R_3$  für Wasserstoff steht, erhält man ein 1,4-Diazyl-Derivat. Falls  $R_3$  eine andere, von Wasserstoff abweichende Bedeutung hat, erhält man im allgemeinen ein Monoazyl-Derivat. Ein Überschuß des Acylierungsmittel kann als Reaktionsmedium dienen.

Als inertes organisches Lösungsmittel kann man z.B. halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe (z.B. Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff usw.), aromatische Kohlenwasserstoffe (z.B. Benzol, Toluol, Xylool), Dialkylamide (z.B. Dimethylformamid), Dialkylsulfoxide (z.B. Dimethylsulfoxid), Äther (z.B. Diäthyläther, Dioxan, Tetrahydrofuran), aliphatische Kohlenwasserstoffe (z.B. Hexan, Benzin) und Gemische der obigen Lösungsmittel eingesetzt werden. Es können auch solche Lösungsmittelgemische verwendet werden, deren Komponenten mit Wasser teilweise vermischbar sind.

Die Acylierung wird von der Reaktionsfähigkeit der Reaktanten abhängend zwischen 10 °C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchgeführt.

Die in der Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II und III frei gewordene Säure kann durch das erhaltene Reaktionsprodukt gebunden werden; in diesem Falle erhält man unmittelbar das entsprechende Säureadditionssalz der Verbindung der allgemeinen Formel I. Falls die Verbindungen der allgemeinen Formel I in Form der freien Base zu erhalten sind, wird die Acylierung in Gegenwart eines Säurebindemittels durchgeführt. Als Säurebindemittel können anorganische und organische Basen (z.B. Alkalimetallhydroxide, wie z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide, z.B. Kalciumhydroxid; Alkalimetallkarbonate, z.B. Natriumkarbonat, Kaliumkarbonat; Alkalimetallbikarbonate, z.B. Natriumbikarbonat; tertiäre Amine, wie z.B. Pyridin, oder Trialkylamine, z.B. Triäthylamin) eingesetzt werden.

Man kann selbstverständlich auch derart verfahren, daß man den Ausgangsstoff der allgemeinen Formel II in Abwesenheit eines Säurebindemittels acyliert und aus dem erhaltenen Säureadditionssalz die Base der allgemeinen Formel I mit einer Base freisetzt. Als Base kann man z.B. die bei dem Säurebindemittel aufgezählten Verbindungen verwenden.

Die Base der allgemeinen Formel I kann unter Anwendung einer anorganischen oder organischen Base in ein anderes, pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz überführt werden.

Die keine Acylgruppe enthaltenden, als Ausgangsstoff verwendeten Dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazine der allgemeinen Formel II können nach den in den ungarischen Patentschriften No. 164 031 und 168 502 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II, die eine Acylgruppe enthalten, können durch Acylierung der entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel II, die keine Acylgruppe enthalten, hergestellt werden. Die Acylierung kann in der oben beschriebenen Weise vollzogen werden.

Die Acylierungsmittel der allgemeinen Formel III sind im allgemeinen bekannte Verbindungen bzw. sind nach bekannten Methoden herstellbar (Houben-Weyl:Methoden der organischen Chemie 11/2, 10-14, 16-19, 31-34).

Die akute Toxizität der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde an Mäusen bei oraler Verabreichung festgestellt. Die erhaltenen LD<sub>50</sub>-Werte sind in der Tabelle I zusammengefaßt.

Tabelle I

Toxizität

Verbindung (Nr. des Beispiels)	LD <sub>50</sub> p.o. mg/kg
1	360
11	500
12 (HCl)	2000
17	1400
18	450
19	1500
12	über 2000
Phenylbutazon	1000
Meprobamate	1100
Amitriptyline	225

Die analgetische Wirkung der erfindungsgemäßen neuen Verbindungen wurde mit Hilfe des Essigsäure-Writhing Testes an Mäusen geprüft. Die Writhing-Reaktionen wurden 5-10 Minuten nach intraperitonealen Eingabe von 0,4 ml einer 0,5 %igen Essigsäure-Lösung gezählt. Nach der Behandlung wurden die binnen 5 Minuten festgestellten Writhing-Nummer als % der entsprechenden Kontrollwerte ausgedrückt. Die Tiere wurden mit der Test-Verbindung bzw. dem keinen Wirkstoff enthaltenden Träger eine Stunde vor Verabreichung der Essigsäure oral behandelt. Die erhaltenen Ergebnisse sind der Tabelle II zu entnehmen, wo sowohl der ED<sub>50</sub>-Wert als auch der therapeutische Index angegeben sind.

Tabelle II

Analgetische Wirkung

Test-Verbindung (Nr. des Beispiele)	ED <sub>50</sub> p.o. mg/kg	Therapeutischer Index
17	23	60,87
18	6	75
19	75	20
12	50	über 40
Phenylbutazon	65	15,4

Die antiinflammatorische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde an Ratten nach der Methode von Winter [J. Pharmacol. Exp. Ther. 141, 369 (1963)] bestimmt. 0,1 ml einer 1 %igen Carrageenin-Suspension wurde unter die Fußsohle eines der Hinterglieder des Tieres injiziert. Das Volumen der Sohle wurde vor der Eingabe der entzündungshervorrufenden Suspension und 3 Stunden danach mit Hilfe eines Quecksilber-Plethysmometers gemessen. Die Test-Verbindung wurde den Tieren oral verabreicht. In der Tabelle III werden die eine 30 %ige Hemmung hervorrufenden Dosen (signifikant hemmende Dosis) angegeben.

Tabelle III

Antiinflammatorische Wirkung

Test-Verbindung (Nr. des Beispiels)	eine 30 %ige Hemmung hervorru- fende Dosis, mg/kg p.o.
1	25
11	30
12 (HCl)	30
18	12
19	13
12	26
-----	
Phenylbutazon	90

Die auf den orientierenden Reflex ausgeübte Wirkung der erfundungsgemäßen Verbindungen wurde ebenfalls bestimmt. Dieser Test wurde an weißen Mäusen in einem achtkanaligen Dews-Apparat nach der Methode von Borsy und Mitarbeiter durchgeführt *Arch. Int. Pharmacodyn. 124, 1-2/1960*.

Nach einer Vorbehandlung von 30 Minuten wurde die Zahl der durch die Bewegung der Tiere verursachten Lichtunterbrechung registriert; die Testgruppen enthielten je 3 Mäuse. Die bei der Bestimmung der Motilitätshemmung erhaltenen ED<sub>50</sub>-Werte und therapeutische Indexe werden in Tabelle IV zusammengefaßt.

Tabelle IV

Bestimmung der Motilität

Test-Verbindung (Nr. des Beispiels)	ED <sub>50</sub> p.o. mg/kg	Therapeutischer Index	
12 (HCl)	50	40	
17	30	46,67	
19	90	16,67	
12	35	57,4	
-----		-----	
Meprobamate	270	14,1	

Der Tetrabenazin-Antagonismus wurde an Mäusen geprüft; die Test-Gruppen enthielten je 3 Tiere. Die Tiere der Kontrollgruppe erhielten in einer Dosis von 20 ml/kg oral eine 0,9 %ige wäßrige Natriumchlorid-Lösung; den weiteren Mäusen wurde die Lösung der Test-Verbindung oral verabreicht. Nach 30 Minuten wurde den Mäusen 50 mg/kg Tetrabenazin (3-Isobutyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-benzo[a]7-chinolizin-2-on) verabreicht. Die Zahl der Tiere mit geschlossener Augenlidspalte wurde nach 30, 60, 90 und 120 Minuten festgestellt. Die Angaben der einzelnen Meßzeitpunkte wurde addiert und die auf die Kontrolle bezogene Hemmung wurde berechnet. Die DE<sub>50</sub>-Werte und die therapeutischen Indexe sind in der Tabelle V zusammengefaßt.

Tabelle V

Tetrabenazin-Antagonismus

Test-Verbindung (Nr. des Beispiels)	ED <sub>50</sub> p.o. mg/kg	Therapeutischer Index
12 (HCl)	40	50
17	56	25
--- 19 ---	20	75
Amitriptyline	12	18,75

Die mit Hexobarbital hervorgerufene narkosepotenzierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde durch die Methode von Kaergaard und Mitarbeiter geprüft [Arch. Int. Pharmacodyn. 2, 170 (1967)]. Die Test-Verbindungen wurden den Mäusen oral verabreicht (die Testgruppen bestehen aus je 6 Tieren); die Tiere der Kontrollgruppe erhielten 20 mg/kg einer 0,9 %igen Natriumchlorid-Lösung. Danach wurde den Mäusen eine Dosis von 40 mg/kg Hexobarbital [5-(1-Cyclohexenyl)-1,5-dimethyl-barbitursäure] i.v. verabreicht. Nach unserer Bewertungsmethode wurden jene Tiere als positiv betrachtet, deren Schlafdauer den durchschnittlichen Wert

der Kontrolle um 150 % übertraf. Die Zahl der Tiere mit einer positiven Reaktion wurde mit der Zahl sämtlicher behandelten Tiere verglichen. Die berechneten ED<sub>50</sub>-Werte und therapeutische Indexe sind der Tabelle VI zu entnehmen.

Tabelle VI

Potenzierung der Hexobarbital-Narkose

Test-Verbindung (Nr. des Beispiels)	ED <sub>50</sub> p.o. mg/kg	Therapeutischer Index
1	25	11,4
11	20	25
12 (HCl)	10	200
17	35	40
19	150	10
12	62	22,3
Meprobamate	270	4,1

Auf Grund der obigen Versuchsergebnisse können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Säureadditionssalze in der Therapie in erster Reihe als antiinflammatorische und analgetische Präparate verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin pharmazeutische Präparate, die als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder deren pharmazeutisch geeignete Salze und übliche feste oder flüssige Träger enthalten.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate erfolgt nach an sich bekannten Methoden der pharmazeutischen Industrie.

Der Wirkstoff kann zweckmäßig in Form von oral (z.B. Tabletten, Kapsel, Dragées, Lösungen, Suspensionen usw.) oder parenteral (z.B. sterile Lösungen oder Suspensionen) ver-

abreichbaren Präparaten fertiggestellt werden.

Die oral verabreichbaren pharmazeutischen Präparate können als Träger verschiedene übliche Bindemittel (z.B. Gelatine, Sorbit, Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z.B. Laktose, Saccharose, Stärke, Calciumphosphat), Hilfstoffe (z.B. Magnesiumstearat, Talk, Polyäthenglykol, Siliziumdioxid), Vernetzungsmittel (z.B. Natriumlaurysulfat usw.) enthalten.

Die flüssigen pharmazeutischen Präparate können als Träger verschiedene Suspendierungsmittel (z.B. Sorbit, Saccharose-Lösung, Gelatine, Carboxymethylcellulose), Emulgiermittel (z.B. Öle, ölige Ester, Glyzerine, Propylenglykol, Äthanol), Konservierungsmittel (z.B. p-Hydroxy-benzoësäuremethylester, p-Hydroxy-benzoësäure-propylester) enthalten.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate können auch an sich bekannte Geschmackskorrigentien und Farbstoffe enthalten.

#### Ausführungsbeispiele:

Weitere Einzelheiten der Erfindung sind den nachstehenden Beispielen zu entnehmen; der Schutzmfang wird jedoch keinesfalls auf die Beispiele eingeschränkt.

#### Beispiel 1

6,8 g (0,04 Mol) 1,4-Dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid werden in 140 ml Essigsäureanhydrid zum Sieden erhitzt; die Reaktion wird 4 Stunden lang durchgeführt. Danach wird der Überschuß des auch als Lösungsmittel dienenden Essigsäureanhydrids abdestilliert. Es werden 6,8 g (78,4 %) des 1,4-Diacetyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazins erhalten. F.: 211 bis 212 °C.

Beispiel 2

3,8 g (0,015 Mol) 3-Phenyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin-hydrochlorid werden mit 45 ml Chloracetylchlorid eine Stunde lang bei 25 °C und danach 10 Stunden lang bei 85 bis 90 °C umgesetzt. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches werden 4,05 g (75,2 %) des 3-Phenyl-1-chloracetyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin-hydrochlorids erhalten. F.: 260 bis 261 °C. Das obige Verfahren kann auch mit 3 ml Chloracetylchlorid in 50 ml Benzol oder Chloroform durchgeführt werden.

Beispiel 3

3,8 g (0,015 Mol) 3-Phenyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin-hydrochlorid werden mit 32,6 g (0,3 Mol) Äthylchlorformiat 6 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches werden 4,18 g (78,6 %) des 3-Phenyl-1-carbäthoxy-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin-hydrochlorids erhalten. F.: 213 °C.

Beispiel 4

3,7 g (0,02 Mol) 3-Methyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin-hydrochlorid werden in 100 ml Trifluoressigsäure aufgelöst 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur und nach Zugabe von 22,4 ml (0,08 Mol) Trifluoressigsäureanhydrid weitere 3 Stunden lang bei 20 bis 30 °C stehen gelassen. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches werden 5,4 g (75,5 %) des 1-Trifluoracetyl-3-methyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin-trifluoracetats erhalten. F.: 208 bis 209 °C.

Beispiel 5

3,7 g (0,02 Mol) 3-Methyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin-hydrochlorid werden in einem Überschuß an Kaprinsäurechlorid analog zum Verfahren nach Beispiel 2 umgesetzt.

Das 1-Kaprinoyl-3-methyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-(as-triazin)-hydrochlorid wird mit einer Ausbeute von 62,7 % erhalten. F.: 237 bis 238 °C.

Beispiel 6

3,8 g (0,015 Mol) 3-Phenyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-(as-triazin)-hydrochlorid werden mit m-Nitro-benzoylchlorid analog zum Verfahren nach Beispiel 3 umgesetzt. Das 1-(m-Nitro-benzoyl)-3-phenyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-(as-triazin)-hydrochlorid wird mit einer Ausbeute von 78,6 % erhalten. F.: 206 bis 207 °C.

Beispiel 7

3,7 g (0,02 Mol) 3-Methyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-(as-triazin)-hydrochlorid werden mit Phenylacetylchlorid in analog Verfahren nach Beispiel 2 umgesetzt. Das 1-Phenyl-acetyl-3-methyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-(as-triazin)-hydrochlorid wird mit einer Ausbeute von 88,5 % erhalten. F.: 273 bis 274 °C.

Beispiel 8

3,8 g (0,015 Mol) 3-Phenyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-(as-triazin)-hydrochlorid werden mit Furan-2-carbonsäure-schlorid analog zum Verfahren nach Beispiel 2 umgesetzt. Das 1-Furoyl-3-phenyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-(as-triazin)-hydrochlorid wird mit einer Ausbeute von 81,1 % erhalten. F.: 245 bis 246 °C.

Beispiel 9

3,8 g (0,015 Mol) 3-Phenyl-1,4-dihydro-parido[3,4-e]-(as-triazin)-hydrochlorid werden mit p-Chlor-benzoylchlorid analog zum Verfahren nach Beispiel 2 umgesetzt. Das 1-(p-Chlor-benzoyl)-3-phenyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-(as-triazin)-hydrochlorid wird mit einer Ausbeute von 68 % erhalten. F.: 215 °C.

Beispiel 10

1,84 g (0,01 Mol) 3-Methyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid und 10,4 g (0,05 Mol) m-Trifluormethyl-benzoylchlorid werden analog zum Verfahren nach Beispiel 2 umgesetzt. Das erhaltene 3-Methyl-1-(3'-Trifluormethyl-benzoyl)-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid wird mit einer wäßrigen Natriumkarbonat-Lösung behandelt. Das so erhaltene 3-Methyl-1-(3'-Trifluormethyl-benzoyl)-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin schmilzt bei 210 bis 211 °C. Ausbeute: 85 %.

Beispiel 11

3-Methyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid wird mit Propionsäureanhydrid analog zum Verfahren nach Beispiel 1 umgesetzt. Das erhaltene Hydrochlorid der Zielverbindung wird mit einer wäßrigen Kaliumhydroxid-Lösung behandelt. Das 3-Methyl-1-propionyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin wird mit einer Ausbeute vom 81 % erhalten.  
F.: 253 bis 254 °C.

Beispiel 12

Aus 3-Phenyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin wird analog zum Verfahren nach Beispiel 12 das 3-Phenyl-1-propionyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin mit einer Ausbeute von 78 % hergestellt. F.: 208 °C. Das in an sich bekannter Weise hergestellte Hydrochlorid dieser Base schmilzt bei 199 bis 200 °C.

Beispiel 13

Das 3-Octyl-1-acetyl-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin wird aus 3-Octyl-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid und Essigsäureanhydrid analog zum Verfahren nach Beispiel 1 und nachfolgender Umsetzung des erhaltenen Säureadditionssalzes mit einer wäßrigen Natriumhydrokarbonat-Lösung mit einer Ausbeute von 75 % hergestellt. Die

obige Base wird durch Behandlung mit einer Lösung einer äquimolaren Menge von Fumarsäure in Äthanol in das entsprechende Hydrogenfumarat überführt. Dieses Salz schmilzt bei 285 bis 287 °C.

Beispiel 14

Aus 3-Benzyl-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid und Zimtsäurechlorid wird mit einer Ausbeute von 78 % das 3-Benzyl-1-cinnamoyl-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid hergestellt. F.: 228 °C.

Beispiel 15

Das nach Beispiel 8 hergestellte 1-Furoyl-3-phenyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid wird mit einer Lösung von Triäthyleamin in Äthanol behandelt. Der Schmelzpunkt des mit einer Ausbeute von 95 % erhaltenen 1-Furoyl-3-phenyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazins beträgt 202 bis 203 °C.

Beispiel 16

Aus dem nach Beispiel 7 hergestellten Hydrochlorid wird die Base mit einer Lösung von Dimethylanilin in Isopropanol freigesetzt. Das 3-Methyl-1-phenylacetyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin wird mit einer Ausbeute von 97 % erhalten. F.: 183 bis 184 °C.

Beispiel 17

Aus 3-Phenyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin und Essigsäureanhydrid wird das 3-Phenyl-1-acetyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin mit einer Ausbeute von 76 % hergestellt. F.: 208 bis 209 °C.

Beispiel 18

Aus 1,4-Dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid wird das 1,4-Dipropionyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin mit einer Ausbeute von 85 % hergestellt. F.: 130 bis 131 °C.

Beispiel 19

Aus 3-Phenyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin und Buttersäurechlorid wird das 3-Phenyl-1-butyryl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin mit einer Ausbeute von 78 % hergestellt. F.: 225 bis 226 °C.

Beispiel 20

6 g (0,02 Mol) 1,2-Dihydro-3-nonyl-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid werden mit 80 ml Essigsäureanhydrid 2 Stunden lang bei 80 °C umgesetzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches scheidet als Niederschlag das 3-Nonyl-1-acetyl-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid aus. Ausbeute: 5 g (73 %). F.: 209 bis 210 °C.

Beispiel 21

Aus 3-Hexyl-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid wird das 3-Hexyl-1-acetyl-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid analog zum Beispiel 20 mit einer Ausbeute von 73 % hergestellt. F.: 215 bis 216 °C.

Beispiel 22

Aus 3-(3',4',5'-Trimethoxy-phenyl)-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid wird analog zum Verfahren nach Beispiel 20 das 3-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-1-acetyl-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid mit einer Ausbeute von 85 % hergestellt. F.: 271 bis 272 °C.

Beispiel 23

Aus 3,93 g (0,01 Mol) 3-Staryl-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid und Stearinsäurechlorid wird das 1-Stearoyl-3-staryl-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid analog zum Verfahren nach Beispiel 2 mit einer Ausbeute von 87 % hergestellt. F.: 79 bis 80 °C.

Beispiel 24

2,75 g (0,01 Mol) 3-(p-Hydroxy-phenyl)-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid wird mit Pyridincarbon-säurechlorid analog zum Verfahren nach Beispiel 2 umgesetzt. Das 1-Nikorinoyl-3-(p-hydroxy-phenyl)-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid wird mit einer Ausbeute von 79 % hergestellt. F.: 212 bis 213 °C.

Beispiel 25

Aus 2,75 g (0,01 Mol) 3-(o-Hydroxy-phenyl)-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid und Toluylsäurechlorid wird das 1-(p-Toluoyl)-3-(o-hydroxy-phenyl)-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid analog von 73 % hergestellt. F.: 202 bis 203 °C.

Beispiel 26

2,46 g (0,01 Mol) 3-(2-Pyridyl)-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid und Salizylsäurechlorid werden analog zum Verfahren nach Beispiel 2 umgesetzt. Das 1-(o-Hydroxybenzoyl)-3-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-hydrochlorid wird mit einer Ausbeute von 78 % erhalten. F.: 219 bis 220 °C.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihrer pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze, worin

$R_1$   $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkyl,  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - bis  $C_4$ -Halogenalkyl, Furyl, Pyridyl, Phenyl, Phenyl-( $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkyl) oder Phenyl-( $C_2$ - bis  $C_4$ -Alkenyl) bedeutet, wobei die Phenylgruppe der drei letzteren Gruppen 1 bis 3 identische oder verschiedene Substituenten - und zwar Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy,  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkoxy tragen kann,

$R_2$  für Wasserstoff oder eine Gruppe der allgemeinen Formel  $R_1$ -CO- steht, worin  $R_1$  die obige Bedeutung hat,

$R_3$  Wasserstoff,  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkyl, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder höchstens drei  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkoxygruppe(n) substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls hydroxysubstituierte Naphthylgruppe, eine in der Alkylkette a bis 4 Kohlenstoffatome enthaltende Phenylalkylgruppe oder Pyridyl ist, und

$R_4$  für Wasserstoff oder eine Gruppe der allgemeinen Formel  $R_1$ -CO- steht, worin  $R_1$  die obige Bedeutung hat, und

$R_5$  zusammen mit  $R_2$  oder  $R_3$  oder  $R_4$  eine chemische Bindung bilden, wobei dasjenige von  $R_2$  und  $R_4$ , das an der Doppelbindung beteiligt ist, keine der obigen Bedeutungen haben kann, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II oder ein Säureadditionssalz davon, worin  $R_3$  und  $R_4$  die obige Bedeutung haben und  $R_6$  Wasserstoff bedeutet und  $R_6$  und  $R_5$  oder  $R_5$  und  $R_4$  zusammen eine chemische Bindung bilden, mit einem Acylierungsmittel der allgemeinen Formel III umsetzt,

$R_1 - CO - X$ 

(III)

worin X eine austretende Gruppe ist und  $R_1$  die obige Bedeutung hat, und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein mit einer organischen oder anorganischen Säure gebildetes pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz überführt oder aus einem Säureadditionssalz die Base der allgemeinen Formel I freisetzt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als Acylierungsmittel Verbindungen der allgemeinen Formel III verwendet, worin X Halogen, insbesondere Chlor oder eine Gruppe der allgemeinen Formel  $R_1-COO-$  bedeutet, worin  $R_1$  die im Punkt 1 angegebene Bedeutung hat.
3. Verfahren nach Punkt 1, zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin
  - $R_1$  Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, Kapranyl, Stearyl, Methoxy, Äthoxy, Chlormethyl, Trifluormethyl, Benzyl, Phenyläthyl, Cinnamoyl, gegebenenfalls durch ein Chloratom oder Bromatom oder eine Trifluormethyl-, Hydroxy- oder Methylgruppe substituierte Phenylgruppe oder Furyl oder Pyridyl bedeutet,
  - $R_2$  Wasserstoff ist,
  - $R_3$  Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Hexyl, Oktyl, Nonyl, Stearyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxyphenyl, Trimethoxyphenyl oder Pyridyl bedeutet, und
  - $R_4$  Wasserstoff oder  $R_1-CO-$  bedeutet, worin  $R_1$  die oben angegebene Bedeutung hat, und  $R_5$  wie im Punkt 1 definiert ist, gekennzeichnet dadurch, daß man die entsprechenden Ausgangsstoffe verwendet.
4. Verfahren nach Punkt 1, zur Herstellung von 3-Phenyl-1-propionyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin, 3-Phenyl-1-propionyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]as-triazin-

hydrochlorid oder 3-Phenyl-1-acetyl-1,4-dihydro-pyrido-  
1,4-e7-as-triazin, gekennzeichnet dadurch, daß man die  
entsprechenden Ausgangsstoffe verwendet.

Hierzu 1 Seiten Formeln

219257 -21-

