



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

219267
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/04

(22) Přihlášeno 22 02 80

(21) [PV 1242-80]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 23 02 79
(EE-2634) Maďarsko

(40) Zveřejněno 25 06 82

(45) Vydáno 15 07 85

(72)

Autor vynálezu

BENKÓ PÁL dr., KOVÁNYI GYÖRGYI, TIMÁR JUDIT dr., SIGMOND MÁRIA, PETÖCZ LUJZA dr., GÖRÖG PÉTER dr., KOSÓCZKY IBOLYA dr., SZIRT ENIKŐ a TONCSEV HRISZTONÉ, BUDAPEŠT (MLR)

(73)

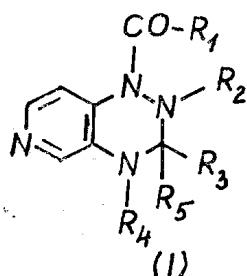
Majitel patentu

EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby derivátů acylovaného pyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů acylovaného pyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu obecného vzorce I



kde

R₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, furylovou skupinu, pyridylovou skupinu, fenylovou skupinu substituovanou 1 až 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny, zahrnující halogen, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dále R₁ znamená fenyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenyalkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylové části,

2

R₂ znamená atom vodíku,

R₃ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, fenylovou skupinu popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinou nebo nanejvýš třemi alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, dále fenyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo pyridylovou skupinu,

R₄ znamená atom vodíku nebo skupinu R₇-CO-, kde R₇ znamená alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku,

R₅ společně s R₂ nebo R₄ tvoří valenční vazbu, přičemž R₂ nebo R₄, účastníci se tvorby této valenční vazby, nemá výše uvedené význam,

nebo farmaceuticky vhodných adičních solí těchto derivátů s kyselinami.

Nové sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, se vyznačují účinky na centrální nervovou soustavu a lze je použít především jako antiflogistika a analgetika.

Deriváty dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu bez acylového substituentu jsou popsány v maďarských patentových spisech č. 164 031 a 168 502. Tyto známé sloučeniny mají antimikrobiální účinky.

Nyní bylo zjištěno, že zavedením alespoň jedné acylové skupiny se spektrum biologické aktivity derivátů pyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu mění a do popředí vystoupí účin-

ky na centrální nervovou soustavu. Nové acylové sloučeniny se vyznačují obzvláště cennými antiflogistickými účinky.

U výhodných představitelů sloučenin obecného vzorce I

R₁ znamená methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, kaprynylovou nebo stearylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, chlormethylovou, trifluormethylovou, benzylovou, fenylethylovou, cinnamyllovou, furylovou nebo pyridylovou skupinu, nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním atomem chloru, bromu, trifluormethylovou, hydroxylovou nebo methylovou skupinou,

R₂ znamená vodík,

R₃ znamená vodík nebo methylovou, ethylovou, hexylovou, oktylovou, nonylovou, stearynylovou, benzylovou, fenylovou, hydroxyfenylovou, trimethoxyfenylovou nebo pyridylovou skupinu, a

R₄ znamená vodík nebo skupinu obecného vzorce R₇-CO—,

kde

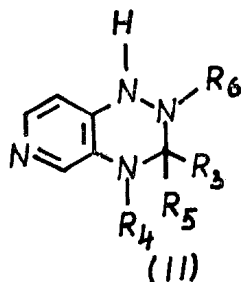
R₇ má význam uvedený výše.

Obzvláště výhodnými představiteli nových sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, jsou tyto deriváty:

3-fenyl-1-propionyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-1,2,4-triazin,
hydrochlorid 3-fenyl-1-propionyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu a
3-fenyl-1-acetyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-1,2,4-triazin.

Farmaceuticky vhodné adiční soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami se získají s minerálními kyselinami (jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná atd.) nebo v organických kyselinami (jako je kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina citrónová, kyselina mléčná atd.).

Nové sloučeniny obecného vzorce I se způsobem podle vynálezu připravují tak, že se pyrido[3,4-e]-1,2,4-triazin obecného vzorce II



kde

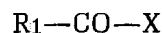
R₃ a R₄ mají výše uvedený význam a

R₆ znamená vodík, a

R₅ spolu s R₆ nebo s R₄ tvoří valenční vazbu, přičemž R₆ nebo R₄, účastníci se tvor-

by této valenční vazby, nemá výše uvedený význam,

nebo jeho adiční sůl s kyselinou nechá reagovat s acylačním činidlem obecného vzorce III



(III),

kde

R₁ má výše uvedený význam a

X znamená skupinu obecného vzorce R₁-COO—, kde R₁ má výše uvedený význam, nebo X znamená atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu, a popřípadě se volná zásada obecného vzorce I převede ve svou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou nebo se zásada obecného vzorce I uvolní ze své adiční soli s kyselinou.

Jako acylačního činidla obecného vzorce III, je možno použít buď samotných volných karboxylových kyselin, nebo jakéhokoliv z jejich funkčních derivátů, schopného acylovat sekundární amin. Z těchto funkčních derivátů jsou výhodné anhydridy příslušných kyselin, acylhalogenidy a reaktivní estery.

Znamená-li R₃ vodík, získá se obecně 1,4-diacyllová sloučenina. Jestliže R₃ má jiný význam než vodík, získá se obecně monoacylový derivát. Jako reakčního prostředí je možno použít nadbytku acylačního činidla nebo inertního organického rozpouštědla.

Jako inertních organických rozpouštědel je možno použít například halogenovaných alifatických uhlovodíků (jako je chloroform nebo chlorid uhlíčitý), aromatických uhlovodíků (jako je benzen, toluen nebo xylen), dialkylamidů (jako je dimethylformamid), dialkylsulfoxidů (jako je dimethylsulfoxid), etherů (jako je diethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran), alifatických uhlovodíků (jako je hexan), motorového benzínu, nebo různých směsí výše uvedených rozpouštědel. Rovněž je možno použít směsí rozpouštědel se složkami, částečně mísitelnými s vodou.

Podle reaktivity použitých látek se acylace provádí při teplotě zpravidla od 10 °C do teploty varu rozpouštědla nebo směsí rozpouštědel.

Vzniká-li při reakci sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III kyselina, může být tato kyselina vázaná reakčním produktem, čímž přímo vzniká adiční sůl sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou. Má-li být konečný produkt připraven v podobě volné zásady, je možno acylaci provádět v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu. Jako činidel vázajících kyselinu je možno použít anorganických nebo organických zásad, jako jsou hydroxidy alkalických kovů (například hydroxid sodný nebo draselný), uhličitany alkalických kovů (například uhličitán sodný nebo draselný), hydrouhličitany alkalických kovů

(například hydrouhličitan sodný), dále terciární aminy, například pyridin nebo trialkylamin, jako je triethylamin.

Volné zásady obecného vzorce I je též možno připravit tak, že se výchozí sloučenina obecného vzorce II acyluje v nepřítomnosti činidla vázajícího kyselinu a na získanou adiční sůl s kyselinou se působí zásadou, čímž se uvolní požadovaná sloučenina. Příklady zásad, použitelných při této metodě, jsou tytéž, jak jsou výše uvedeny, jakožto činidla vázající kyselinu.

Výsledná volná zásada obecného vzorce I může být popřípadě přeměněna ve svou adiční sůl, vytvořenou s jinou minerální nebo organickou kyselinou.

Výchozí dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triaziny obecného vzorce II, které neobsahují acy-

lovou skupinu, je možno připravit postupy, popsanými v maďarských patentových spisích č. 164 031 a 168 502.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II, které obsahují acylovou skupinu, se mohou připravit z příslušných neacylovaných derivátů výše popsanými acylačními postupy.

Acylačními činidly obecného vzorce III jsou buď známé sloučeniny, nebo se tato acylační činidla mohou připravit známými postupy (viz například HoubenWeyl, Methoden der organischen Chemie 11/2, str. 10 až 14, 16 — 19 a 31 — 34).

Akutní toxicita nových sloučenin obecného vzorce I byla zjišťována na myších. Testované látky byly pokusným zvířatům aplikovány orálně. Zjištěné hodnoty LD₅₀ jsou uvedeny v tabulce I.

Tabulka I

Toxicita

sloučenina (z příkladu č.)	LD ₅₀ p. o. mg/kg
1	360
11	500
12 (hydrochlorid)	2000
17	1400
18	450
19	1500
12	více než 2000
fenylbutazon	1000
meprobamat	1100
amitryptilin	225

Analgetický účinek nových sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, byl zkoumán na myších pomocí testu, při němž se pokusným zvířatům aplikují sloučeniny, vyvolávající křeče. Pokusným zvířatům se intraperitoneálně aplikuje 0,4 ml 0,5% kyseliny octové a po dobu 5 minut se zaznamenává počet křečí, počínaje pátou minutou po aplikaci. Hodinu před aplikací kyseliny octové se pokusným zvířatům orálně podá zkoumaná sloučenina. Zvířata z kon-

trolní skupiny obdrží pouze nosnou látku. Počet křečí, pozorovaný u zkoumané skupiny zvířat, se porovná s počtem křečí, pozorovaným u kontrolních zvířat a z naměřených výsledků se vypočtou hodnoty ED₅₀ jednotlivých sloučenin (hodnota ED₅₀ představuje dávku, jejíž aplikace sníží počet křečí na 50 %). Hodnoty ED₅₀, získané při tomto testu, a terapeutické indexy (LD₅₀/ED₅₀), z těchto hodnot vypočtené, jsou uvedeny v tabulce II.

Tabulka 2

Analgetický účinek

sloučenina (Příklad č.)	ED ₅₀ p. o. mg/kg	terapeutický index
17	23	60,87
18	6	75
19	75	20
12	50	více než 40
fenylbutazon	65	15,4

Antiflogistický účinek nových sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, byl zkoumán na kryších Winterovou metodou (J. Pharm. Exp. Ther. **141**, str. 369 /1963/). Při této metodě se 1% suspenze karagenu subkutánně vstříkne do ploché oblasti jedné ze zadních tlapy. Objem tlapy, do níž by-

la vstříknuta suspenze karagenu, se měří rtuťovým plethysmometrem před aplikací a tři hodiny po aplikaci. Zkoumané sloučeniny se pokusným zvířatům aplikují orálně. Dávky, vyvolávající 30% inhibici (statisticky významná inhibiční dávka) jsou uvedeny v tabulce III.

Tabulka III

Antiflogistický účinek

sloučenina (z příkladu č.)	dávka vyvolávající 30% inhibici, mg/kg p. o.
1	25
11	30
12 (hydrochlorid)	30
18	12
19	13
12	26
fenylbutazon	90

Účinek nových sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, na orientační reflex se zkoumal na bílých myších v osmikanálovém Dewsově přístroji metodou, popsanou Borsym a kol. (Arch. Int. Pharmacodyn, **124**, str. 1 — 2 /1960/). Po uplynutí 30 minut po aplikaci se zaznamenává počet přeruš-

ní světelného paprsku, vyvolaných pohybem pokusných zvířat. Testovaná skupina sestává ze tří myší. V tabulce IV jsou uvedeny hodnoty ED_{50} , získané zjišťování inhibičního účinku na mobilitu, jakož i terapeutické indexy (LD_{50}/ED_{50}), vypočtené z hodnot ED_{50} .

Tabulka IV

Inhibiční účinek na mobilitu

sloučenina (z příkladu č.)	ED_{50} p. o. mg/kg	terapeutický index
12 (hydrochlorid)	50	40
17	30	46,67
19	90	16,67
12	35	57,4
meprobamat	270	14,1

Účinek nových sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, antagonistický účinek tetrabenazinu, se zkouší na skupinách myší, z nichž každá sestává z 10 zvířat. Zvířata z kontrolní skupiny obdrží orální dávku 20 ml/kg 0,9% roztoku chloridu sodného, zatímco ostatním zvířatům se orálně aplikuje zkoumaná sloučenina. 30 minut po aplikaci aktivní sloučeniny nebo nosné látky se zvířatům orálně aplikuje 50 mg/kg tetrabenazinu (3-isobutyl-9,10-dimethyl-1,2,-

3,4,6,7-hexahydrobenzo[a]chinolizin-2-on) a po uplynutí 30, 60, 90 a 120 minut po aplikaci tetrabenazinu se stanoví počet zvířat se zavřenými očními štěrbinami. Počty, získané při stanoveních po uplynutí výše uvedených časových období, se sečtou a vypočte se procentová inhibice, vztažená na kontrolní zvířata. V tabulce V jsou uvedeny hodnoty ED_{50} a terapeutické indexy (LD_{50}/ED_{50}) z nich vypočtené.

Tabulka V

Účinek antagonistující účinek tetrabenazinu

sloučenina (z příkladu č.)	ED_{50} p. o. mg/kg	terapeutický index
12 (hydrochlorid)	40	50
17	56	25
19	20	75
fenylbutazon	12	18,75

Účinek nových sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, potencující narkózu, vyvolanou hexobarbitalem, se zkouší metodou Kaergaarda a kol. (Arch. Int. Pharmacodyn. 2, str. 170 /1967/) na skupinách pokusných zvířat, z nichž každá sestává ze 6 myší. Zvířata z kontrolní skupiny obdrží orální dávku 20 ml/kg 0,9% vodného roztoku chloridu sodného, zatímco ostatním zvířatům se orálně aplikuje zkoumaná sloučenina. Pak zvířata intravenózně obdrží dávku 40 mg/kg hexobarbitalu (ky-

selina 5-(1-cyklohexenyl)-1,5-dimethylbarbiturová). Za pozitivní odezvu se pokládá 150% prodloužení doby spánku, vztaženo na průměrnou hodnotu pozorovanou u kontrolních zvířat. Počet zvířat, skýtajících pozitivní odezvu, se porovná s celkovým počtem zvířat, jímž byla aplikována zkoumaná sloučenina. Z těchto údajů se vypočtou hodnoty ED_{50} , jakož i hodnoty terapeutických indexů (LD_{50}/ED_{50}). Tyto hodnoty jsou uvedeny v tabulce VI.

T a b u l k a VI

Potenciace narkózy, vyvolané hexobarbitalem

sloučenina (z příkladu č.)	ED_{50} p. o. mg/kg	terapeutický účinek
1	25	11,4
11	20	25
12 (hydrochlorid)	10	200
17	35	40
19	150	10
12	62	32,3
meprobamat	270	4,1

Podle výsledků výše popsaných testů je možno nové sloučeniny obecného vzorce I použít v lékařství především jako antiflogistická a analgetická činidla.

Vynález rovněž popisuje farmaceutické prostředky, obsahující jako účinnou složku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou, jakož i běžné tuhé nebo kapalné farmaceutické nosiče. Tyto prostředky je možno připravit postupy, obecně známými ve farmaceutickém průmyslu.

Farmaceutické prostředky, obsahující jako účinnou složku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou, mají výhodně orálně aplikovatelnou podobu (jako jsou tablety, tobolky, povlečené tablety, roztoky, suspenze atd.) nebo parenterálně aplikovatelnou podobu (jako jsou sterilní roztoky nebo suspenze).

Orálně aplikovatelné farmaceutické prostředky mohou obsahovat jako přísady například nosiče (jako je želatina, sorbit, polyvinylpyrrolidon atd.), plniva (jako je laktóza, cukr, škrob, fosforečnan vápenatý atd.), tabletizační pomocné látky (jako je stearat hořečnatý, mastek, polyethylenglykol, kysličník křemičitý atd.), smáčedla (jako je natriumlaurylsulfát) apod.

Farmaceutické prostředky pro parenterální aplikaci mohou obsahovat jako přísady například suspenzní činidla (jako je sorbit, roztok cukru, želatina nebo karboxymethylcelulóza), emulgátory (jako je sorbitan monooleát), rozpouštědla (jako jsou oleje, estery olejů, glycerol, propylenglykol nebo ethanol), konzervační činidla (jako je methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoát) apod.

K farmaceutickým prostředkům je popřípadě možno též přidat obvyklé barvicí a chuťové přísady.

Vynález je blíže objasněn dále uvedenými příklady, které však jeho rozsah nikterak neomezuji.

P ř í k l a d 1

6,8 g (0,04 molu) hydrochloridu 1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu se zahřívá 4 hodiny k varu ve 140 ml anhydridu kyseliny octové a nadbytek tohoto anhydridu, který rovněž slouží jako rozpouštědlo, se odpaří, čímž se získá 6,8 g 1,4-diacetyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání v rozmezí od 211 do 212 °C. Výtěžek odpovídá 78,4 % teorie.

P ř í k l a d 2

3,8 g (0,015 molu) hydrochloridu 3-fenyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu se nechá reagovat se 45 ml chloracetylchloridu. Reakce se zahájí při teplotě 25 °C. Po uplynutí jedné hodiny se reakční směs zahřeje na teplotu v rozmezí od 85 do 90 °C a reakce se nechá probíhat při této teplotě 10 hodin. Dalším zpracováním reakční směsi se získá 4,05 g hydrochloridu 3-fenyl-1-chloracetyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání v rozmezí od 260 do 261 °C. Výtěžek odpovídá 75,2 % teorie. Výše uvedený postup je možno rovněž provést za použití 3 ml chloracetylchloridu v přítomnosti 50 ml benzenu nebo chloroformu.

Příklad 3

3,8 g (0,015 molu) hydrochloridu 3-fenyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu se zahřívá 6 hodin k varu ve 32,6 g (0,3 molu) ethylesteru kyseliny chloromravenčí. Po zpracování reakční směsi se získá 4,18 g hydrochloridu 3-fenyl-1-ethoxykarbonyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání 213 °C. Výtěžek odpovídá 78,6 % teorie.

Příklad 4

3,7 g (0,02 molu) hydrochloridu 3-methyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu se rozpustí ve 100 ml kyseliny trifluoroctové a vzniklý roztok se ponechá 2 hodiny při teplotě místnosti. Pak se k reakční směsi přidá 22,4 ml (0,08 molu) anhydridu kyseliny trifluoroctové a reakce se nechá probíhat po další 3 hodiny při teplotě v rozmezí od 20 do 30 °C. Zpracováním reakční směsi se získá 5,4 g trifluoracetátu 1-trifluoracetyl-3-methyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání v rozmezí od 208 do 209 °C. Výtěžek odpovídá 75,5 % teorie.

Příklad 5

3,7 g (0,02 molu) hydrochloridu 3-methyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu se nechá reagovat s nadbytkem chloridu kyseliny kaprinové postupem, popsaným v příkladu 2, čímž se získá hydrochlorid 1-kaprinoyl-3-methyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání v rozmezí od 237 do 238 °C. Výtěžek odpovídá 62,7 % teorie.

Příklad 6

Postupem popsaným v příkladu 3 se nechá 3,8 g (0,015 molu) hydrochloridu 3-fenyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu reagovat s m-nitrobenzoylchloridem, čímž se získá hydrochlorid 1-(m-nitrobenzoyl)-3-fenyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu ve výtěžku 78,6 % teorie. Teplota tání vzniklé sloučeniny je v rozmezí od 206 do 207 °C.

Příklad 7

Postupem podle příkladu 2 3,7 g (0,02 molu) hydrochloridu 3-methyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu nechá reagovat s fenylacetylchloridem, čímž se získá ve výtěžku 88,5 % teorie hydrochlorid 1-fenylacetyl-3-methyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-2,4-triazinu o teplotě tání v rozmezí od 273 do 274 °C.

Příklad 8

Postupem podle příkladu 2 se 3,8 g (0,015 molu) hydrochloridu 3-fenyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu nechá reagovat s furan-2-karbonylchloridem, čímž se ve vý-

těžku 81,1 % teorie získá hydrochlorid 1-furoyl-3-fenyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání v rozmezí od 245 do 246 °C.

Příklad 9

Postupem popsaným v příkladu 2 se 3,8 g (0,015 molu) hydrochloridu 3-fenyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu nechá reagovat s p-chlorbenzoylchloridem, čímž se ve výtěžku 68 % teorie získá hydrochlorid 1-(p-chlorbenzoyl)-3-fenyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání 215 °C.

Příklad 10

Postupem popsaným v příkladu 2 se 1,84 gramů (0,01 molu) hydrochloridu 3-methyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu nechá reagovat s 10,4 g (0,05 molu) m-trifluormethylbenzoylchloridem. Na vzniklý hydrochlorid 3-methyl-1-(3'-trifluormethylbenzoyl)-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu se působí vodným roztokem uhličitanu sodného, čímž se získá 3-methyl-1-(3'-trifluormethylbenzoyl)-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu ve výtěžku 85 % teorie. Teplota tání vzniklé sloučeniny je v rozmezí od 210 do 211 °C.

Příklad 11

Postupem podle příkladu 1 se hydrochlorid 3-methyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu nechá reagovat s anhydridem kyseliny propionové, a na vzniklou sůl se působí vodným roztokem hydroxidu draselného. Ve výtěžku odpovídajícím 81 % teorie, se získá 3-methyl-1-propionyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání v rozmezí od 253 do 254 °C.

Příklad 12

Postupem podle příkladu 11 se 3-fenyl-1,4-dihydro-[3,4-e]-1,2,4-triazin přemění na 3-fenyl-1-propionyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazin. Volná zásada o teplotě tání 208 °C se získá ve výtěžku odpovídajícím 78 % teorie. Teplota tání hydrochloridu této báze je v rozmezí od 199 do 200 °C.

Příklad 13

Postupem popsaným v příkladu 1 se hydrochlorid 3-oktyl-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu nechá reagovat s anhydridem kyseliny octové a na výslednou sůl se působí roztokem hydrouhličitanu sodného. Čímž se ve výtěžku 75 % teorie získá 3-oktyl-1-acetyl-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazin. Tato sloučenina se nechá reagovat s ekvimolárním množstvím kyseliny fumarové v ethanolu, čímž se získá její hydrofumarát o teplotě tání v rozmezí od 285 do 287 °C.

Příklad 14

Postupem popsaným v příkladu 1 se hydrochlorid 3-benzyl-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu nechá reagovat s chloridem kyseliny skořicové, čímž se získá hydrochlorid 3-benzyl-1-cinnamoyl-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání 228 °C. Výtěžek odpovídá 78 % teorie.

Příklad 15

Na hydrochlorid 1-furoyl-3-fenyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu, připravený postupem popsaným v příkladu 8, se působí ethanolickým roztokem triethylaminu, čímž se ve výtěžku odpovídajícím 95 % teorie získá 1-furoyl-3-fenyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání v rozmezí od 202 do 203 °C.

Příklad 16

Na hydrochlorid, získaný postupem popsaným v příkladu 7, se působí isopropanolovým roztokem dimethylanilinu, čímž se ve výtěžku odpovídajícím 97 % teorie získá 3-methyl-1-fenylacetyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazin o teplotě tání v rozmezí od 183 do 184 °C.

Příklad 17

Postupem popsaným v příkladu 11 se 3-fenyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-1,2,4-triazin nechá reagovat s anhydridem kyseliny octové, čímž se ve výtěžku, odpovídajícím 76 % teorie, získá 3-fenyl-1-acetyl-1,4-dihydro-pyrido[3,4-e]-1,2,4-triazin o teplotě tání v rozmezí od 208 do 209 °C.

Příklad 18

Postupem popsaným v příkladu 1 se hydrochlorid 1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu přemění na 1,4-dipropionyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazin o teplotě tání v rozmezí od 130 do 131 °C. Výtěžek odpovídá 85 % teorie.

Příklad 19

Postupem popsaným v příkladu 2 se 3-fenyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazin nechá reagovat s butyrylchloridem, čímž se ve výtěžku, odpovídajícím 78 % teorie, získá 3-fenyl-1-butyryl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazin o teplotě tání v rozmezí od 225 do 226 °C.

Příklad 20

Směs 6 g (0,02 molu) hydrochloridu 1,2-dihydro-3-nonylpyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu s 80 ml anhydridu kyseliny octové se udržuje 2 hodiny při teplotě 80 °C. Ochlazením se vyloučí produkt, čímž se získá

5 g hydrochloridu 3-nonyl-1-acetyl-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání v rozmezí od 209 do 210 °C. Výtěžek odpovídá 73 % teorie.

Příklad 21

Postupem popsaným v příkladu 20 se hydrochlorid 3-hexyl-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu přemění ve výtěžku, odpovídajícím 73 % teorie, na hydrochlorid 3-hexyl-1-acetyl-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání v rozmezí od 215 do 216 °C.

Příklad 22

Postupem popsaným v příkladu 20 se hydrochlorid 3-(3',4',5'-trimethoxyfenyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu přemění ve výtěžku, odpovídajícím 85 % teorie, na hydrochlorid 3-(3',4',5'-trimethoxyfenyl)-1-acetyl-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání v rozmezí 271 až 272 °C.

Příklad 23

Postupem popsaným v příkladu 2 se 3,93 g (0,01 molu) hydrochloridu 3-stearyl-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu nechá reagovat se stearylchloridem, čímž se získá hydrochlorid 1-stearoyl-3-stearynyl-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání v rozmezí od 79 do 80 °C. Výtěžek odpovídá 87 % teorie.

Příklad 24

Postupem popsaným v příkladu 2 se 2,75 g (0,01 molu) hydrochloridu 3-(p-hydroxyfenyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu nechá reagovat s pyridin-3-karbonylchloridem, čímž se získá hydrochlorid 1-nikotinoyl-3-(p-hydroxyfenyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání v rozmezí od 212 do 213 °C. Výtěžek odpovídá 79 % teorie.

Příklad 25

Postupem popsaným v příkladu 2 se 2,75 g (0,01 molu) hydrochloridu 3-(o-hydroxyfenyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu nechá reagovat s toluoylchloridem, čímž se získá hydrochlorid 1-(p-toluoyl)-3-(o-hydroxyfenyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání v rozmezí od 202 do 203 stupňů Celsia. Výtěžek odpovídá 73 % teorie.

Příklad 26

Postupem popsaným v příkladu 2 se 2,46 g (0,01 molu) hydrochloridu 3-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu nechá reagovat ve výtěžku odpovídajícím 78 %

teorie s chloridem kyseliny salicylové, čímž se získá hydrochlorid 1-salicyloyl-3-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu o teplotě tání v rozmezí od 219 do 220 °C.

Příklad 27

Postupuje se jako v příkladu 1, jen se místo anhydridu kyseliny octové použije anhydrid kyseliny stearové. Ve výtěžku 80 % se získá 1-stearoyl-1,4-dihydropyrido[3,4-e]-as-triazin o teplotě tání v rozmezí 189 až 190 °C.

Příklad 28

Postupuje se jako v příkladu 2, jen se místo chloracetylchloridu použije chloridu kyseliny nikotinové. Ve výtěžku 87 % se získá 1-nikotinoyl-1,4-dihydropyrido[3,4-c]-as-triazin o teplotě tání v rozmezí 210 až 211 °C.

Příklad 29

Postupuje se jako v příkladu 2, jen se

místo chloracetylchloridu použije chloridu kyseliny 3,4,5-trimethoxybenzoové. Ve výtěžku 78 % se získá 1-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-1,4-dihydro-pyrido[3,4-c]-as-triazin o teplotě tání v rozmezí 215 až 216 °C.

Příklad 30

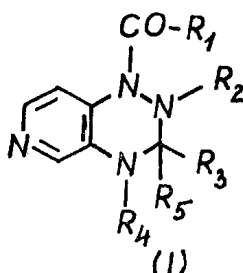
Postupuje se jako v příkladu 2, jen se místo chloracetylchloridu použije chloridu kyseliny 3,4,5-trimethoxybenzoové. Ve výtěžku 82 % se získá hydrochlorid 1-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-3-(p-hydroxyfenyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-c]-as-triazinu o teplotě tání v rozmezí 263 až 264 °C.

Příklad 31

Postupuje se jako v příkladu 2, jen se místo chloracetylchloridu použije chloridu kyseliny 3-nitro-4-chlorbenzoové. Ve výtěžku 71 % se získá hydrochlorid 1-(3-nitro-4-chlorbenzoyl)-3-(β-fenylethyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-c]-as-triazinu o teplotě tání v rozmezí 214 až 215 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů acylovaného pyrido[3,4-e]-1,2,4-triazinu obecného vzorce I



kde

R_1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, furylovou skupinu, pyridylovou skupinu, fenylovou skupinu substituovanou 1 až 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny; zahrnující halogen, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dále R_1 znamená fenyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenyalkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylové části,

R_2 znamená atom vodíku,

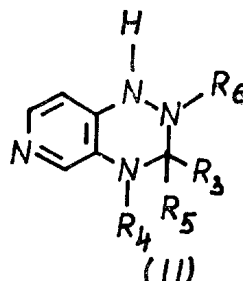
R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, fenylovou skupinu popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinou nebo až třemi alkoxy skupina-

mi s 1 až 4 atomy uhlíku, dále fenyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo pyridylovou skupinu,

R_4 znamená atom vodíku nebo skupinu $R_7\text{—CO—}$, kde R_7 znamená alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku,

R_5 společně s R_2 nebo R_4 tvoří valenční vazbu, přičemž R_2 nebo R_4 , účastníci se tvorby této valenční vazby, nemá výše uvedený význam,

nebo farmaceuticky vhodné adiční soli tohoto derivátu s kyselinou, vyznačující se tím, že se pyrido[3,4-e]-1,2,4-triazin obecného vzorce II,



kde

R_3 a R_4 mají výše uvedený význam a R_6 znamená vodík, a

R_5 spolu s R_6 nebo s R_4 tvoří valenční vazbu, přičemž R_6 nebo R_4 , účastníci se tvorby této valenční vazby, nemá výše uvedený význam,

nebo jeho adiční sůl s kyselinou, nechá reagovat s acylačním činidlem obecného vzorce III



kde

R_1 má výše uvedený význam a

X znamená skupinu vzorce $R_1-\text{COO}-$, kde R_1 má výše uvedený význam, nebo X znamená atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu, a popřípadě se volná zásada obecného vzorce I převede ve svou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou nebo se zásada obecného vzorce I uvolní ze své adiční soli s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě slouče-

nin obecného vzorce I, kde R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají význam uvedený v bodu 1 a R_1 má význam uvedený v bodu 1 s výjimkou alkylfenylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se pyrido[3,4-e]-1,2,4-triazin obecného vzorce II, kde R_3 , R_4 , R_5 a R_6 mají význam uvedený v bodu 1, nebo jeho adiční sůl s kyselinou nechá reagovat s acylačním činidlem obecného vzorce III, kde R_1 má v tomto bodu uvedený význam a X má význam uvedený v bodu 1, a popřípadě se volná zásada obecného vzorce I převede ve svou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou nebo se zásada obecného vzorce I uvolní ze své adiční soli s kyselinou.