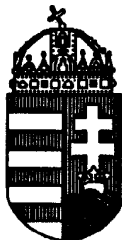


(19) Országkód:

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(21) A bejelentés száma: 4436/87  
(22) A bejelentés napja: 1987.10.02.

(40) A közzététel napja: 1989.06.28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1991.05.28. SZKV 91/05

(11) Lajstromszám:

203 099 B

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

C 07 D 471/04  
A 61 K 31/395

(72) Feltalálók:

dr. Benkó Pál, Budapest (HU)  
dr. Hajós György, Budapest (HU)  
dr. Messmer András, Budapest (HU)  
dr. Pallos László, Budapest (HU)  
dr. Petőcz Lujza, Budapest (HU)  
Gyertyán István, Budapest (HU)  
Juhászné dr. Riedl Zsuzsa, Budapest (HU)  
Szirtné Kiszelly Enikő, Budapest (HU)  
Gigler Gábor, Budapest (HU)  
Hegedűs Mária, Budapest (HU)

(73) Szabadalmaz:

EGIS Gyógyszergyár, Budapest (HU)

(54) **Eljárás kondenzált kinolinium és izokinolinium származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű új vegyületek előállítására mely képletben

R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy fenil-csoport;

Z jelentése (a) vagy (b) képletű csoport; amennyiben Z jelentése (a) képletű csoport, úgy

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> együtt kémiai kötést képeznek és

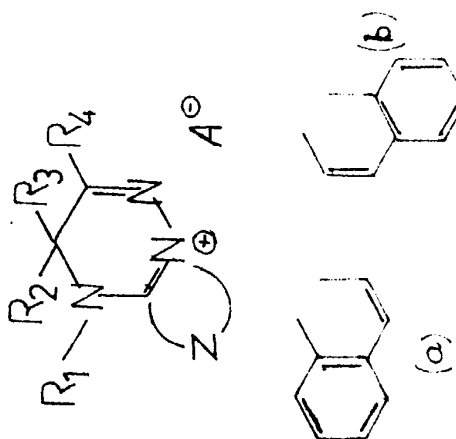
R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi, 1-4 szénatomos alkiltio- vagy fenilcsoport; vagy -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> csoport, ahol

R<sub>7</sub> és R<sub>8</sub> azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)- vagy fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy R<sub>7</sub> és R<sub>8</sub> a szomszédos nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, morfolinocsoportot alkotnak; illetve

amennyiben Z jelentése (b) képletű csoport, úgy

R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> együtt oxo- (=O) csoportot képeznek,

és R<sub>1</sub> jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy



A leírás terjedelme: 12 oldal, 3 rajz

HU 203 099 B

$R_1$  és  $R_2$  együtt kémiai kötést képeznek, és  $R_3$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport vagy  $-NR_7R_8$  csoport, ahol

$R_7$  és  $R_8$  azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkil) vagy fenil-(1-4 szénatomos

alkil)-csoport; vagy  $R_7$  és  $R_8$  a szomszédos nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, morfolinocsoportot alkotnak és

$A^-$  jelentése szervesen vagy szervetlen anion).

5 Az (I) általános képletű új vegyületek helyi érzéstelenítő, antidepresszáns, trankvilláns- szedatív és simaizomgörcs oldó hatással rendelkeznek.

Találmányunk új kinolinium- és izokinolinium-származékok és az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik.

A C. A. 87 53224 d (1977) [J. Org. Chem. 42, (14) 2514-7 (1977)] közleményben 2H-pirido[1,2-b]asz-triazinok szintézisét írták le, módosított Neber-reakcióval. A közleményben az ott leírt, a találmányunk szerinti eljárással előállítható új vegyületektől kémiaileg távol eső származékok hatásáról említés sem történt.

15 A 190 505, 190 504 és 190 503 sz. magyar szabadalmi leírásokban és a 3 715 076 sz. német szövetségi közlésekben közrehozott iratokban a találmányunk szerinti eljárással előállítható vegyületektől eltérő szerkezetű triazino[1,6]kinolin- és triazino[6,1-a]izokinolin-származékok kerültek ismertetésre.

A találmány tárgya közelebbről eljárás az (I) általános képletű kinolinium és izokinolinium származékok előállítására

mely képletben  $R_4$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport;

Z jelentése (a) vagy (b) képletű csoport; amennyiben Z jelentése (a) képletű csoport, úgy

$R_1$  és  $R_2$  együtt kémiai kötést képeznek és  $R_3$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio- vagy fenilcsoport; vagy  $-NR_7R_8$  csoport, ahol

$R_7$  és  $R_8$  azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)- vagy fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy  $R_7$  és  $R_8$  a szomszédos nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, morfolinocsoportot alkotnak; illetve

amennyiben Z jelentése (b) képletű csoport, úgy  $R_2$  és  $R_3$  együtt oxo- (=O) csoportot képeznek, és

$R_1$  jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy  $R_1$  és  $R_2$  együtt kémiai kötést képeznek, és  $R_3$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-tio- vagy  $-NR_7R_8$  csoport, ahol

$R_7$  és  $R_8$  azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)- vagy fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport; vagy  $R_7$  és  $R_8$  a szomszédos nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, morfolinocsoportot alkotnak; és

$A^-$  jelentése szervesen vagy szervetlen anion) oly módon, hogy

a) (Ia) képletű heteroaromás vegyületek előállítására esetén (mely képletben  $R_3$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos al-

koxi, 1-4 szénatomos alkil-tio- vagy fenilcsoport,  $R_4$ , Z és A jelentése a fent megadott)

a<sub>1</sub>) valamely (II) általános képletű N-amino-vegyületet (mely képletben Z jelentése a fent megadott) valamely (III) általános képletű diketonnal reagáltatunk (mely képletben  $R_5$  és  $R_6$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy helyettesített fenilcsoport), a kapott (IV) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_2$  jelentése hidroxilcsoport és Z,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése a fent megadott),

a<sub>1,1</sub>) valamely (VIII) általános képletű erős savval (mely képletben  $A^-$  jelentése erős szervetlen vagy szerves sav anionja) reagáltatunk; vagy

a<sub>1,2</sub>) valamely (VIII) általános képletű gyenge savval (mely képletben  $A^-$  jelentése gyenge szervetlen vagy szerves sav anionja) reagáltatjuk, és a kapott (VII) általános képletű hidroxil-származékot (mely képletben  $R_3$ ,  $R_4$ , A és Z jelentése a fent megadott) vízelvonó szerrel reagáltatjuk; vagy

a<sub>2</sub>) valamely (II) általános képletű N-amino-vegyületet (mely képletben Z jelentése a fent megadott) valamely (III) általános képletű diketonnal reagáltatunk (mely képletben  $R_3$  jelentése a fent megadott és  $R_6$  1-4 szénatomos alkoxicsoprotot képvisel), a kapott (V) általános képletű oxovegyületet foszfor-pentaszulfidval reagáltatjuk, majd a kapott (X) általános képletű tionszármazékot (mely képletben  $R_4$  és Z jelentése a fent megadott) 1-4 szénatomos alkil- vagy dialkilszulfáttal, majd ezt követően egy (VIII) általános képletű savval reagáltatjuk (ahol  $A^-$  jelentése szervetlen vagy szerves anion); vagy

b) (Ib) általános képletű heteroaromás vegyületek előállítására esetén (mely képletben  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , Z és  $A^-$  jelentése a fent megadott),

b<sub>1</sub>) valamely (II) általános képletű vegyületet (ahol Z jelentése a fent megadott) egy (III) általános képletű diketonnal reagáltatunk (mely képletben  $R_5$  jelentése a fent megadott és  $R_6$  1-4 szénatomos alkoxicsoprotot képvisel), a kapott (V) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_4$  és Z jelentése a fent megadott) valamely (VIII) általános képletű savval (mely képletben  $A^-$  jelentése szervetlen vagy szerves anion) savaddíciós sóvá alakítunk, amit ezt követően alkilezőszerrel reagáltatunk semleges vagy gyengén savanyú közegben, majd a kapott (VI) általános képletű vegyüle-

- tet (mely képletben Alk. jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és  $R_4$ , Z és  $A^-$  jelentése a fent megadott) egy (IX) általános képletű aminnal reagáltatjuk (mely képletben  $R_7$  és  $R_8$  jelentése a fent megadott); vagy
- b<sub>2</sub>) valamely a<sub>2</sub>) eljárásváltozat szerint előállított,  $R_3$  helyén 1–4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületet egy (IX) általános képletű aminnal reagáltatunk (mely képletben  $R_7$  és  $R_8$  jelentése a fent megadott); vagy
- c) (Ic) általános képletű nem-aromás vegyületek előállítása esetén (mely képletben  $R_4$ , Z és  $A^-$  jelentése a fent megadott és  $R_1$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport), valamely (V) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_4$ , Z és  $A^-$  jelentése a fent megadott) bázikus közegben valamely alkilezőszerrel reagáltatunk;
- majd kívánt esetben az a)–c) eljárások bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületben egy  $A^-$  aniont egy másik  $A^-$  anionra lecserélünk.
- Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik a Z helyén (a) képletű csoportot tartalmazó származékok. Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői a következők:
- 2,3-difenil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium-klorid;  
2-hidroxi-2-metil-1,2-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium-etánszulfonát;  
2-amino-3-fenil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát;  
2-metil-3(4H)-oxo-asz-triazino[2,3-a]kinolin-11-ium etánszulfonát;  
2-morfolino-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát.
- A találmány tárgyát képező a) eljárás szerint (Ia) általános képletű vegyületeket állítunk elő (II) képletű amino-izokarbostiril-imin és valamely (III) képletű alfa-dioxo-vegyület reakciójával, majd a kapott (IV) képletű pszeudobázis erős savval történő reagáltatásával, vagy egy (IV) általános képletű,  $R_2$  és  $R_3$  helyén oxocsoportot tartalmazó vegyületből kiindulva foszfor-pentaszulfiddal történő reagáltatás és az így kapott (X) általános képletű tion-származék savval történő reagáltatása útján.
- A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját oldószer nélkül vagy inert szerves oldószerben hajtjuk végre. Így alkalmazhatunk halogénezett szénhidrogéneket (pl. kloroform, klórbenzol), aromás szénhidrogéneket (pl. xilol, toluol, benzol), gyűrűs étereket (pl. tetrahydrofurán, dioxán) vagy acetonitril.
- A reakció hőmérséklete általában 5–90 °C, előnyösen 10–40 °C. Az a) eljárás egyik variációjaként alkalmazhatjuk az (Ia) általános képletű vegyületek előállítására a (VII) általános képletű hidroxil-vegyületek és vízelvonó szer reakcióját. A reakciót vízmentes közegben melegítés közben hajtjuk végre. Vízelvonó szerként szerves savanhidrideket – előnyösen foszfor-oxi-kloridot, foszfor-penta-kloridot vagy polifoszfor-savat – vagy szerves karbonsavanhidrideket – előnyösen ecetsavanhidridet, propionsavanhidridet – alkalmazhatunk.
- A vízlehasítást inert szerves oldószeres közegben vagy kívánt esetben ömledékben hajtjuk végre. A reakcióközeg lehet a főlegben alkalmazott vízelvonó szer is. Vízmentes inert szerves oldószerként például halo-

- génezett szénhidrogéneket (így kloroformot, diklórmétánt, széntetrakloridot vagy klórbenzolt), aromás szénhidrogéneket (mint xilol, toluol, benzol), dialkil-amidokat (pl. dimetilformamid), dialkilszulfidokat (pl. dimetil-szulfoxid), gyűrűs étereket (pl. dioxán, tetrahydrofurán), alifás étereket (pl. dietil-éter), egyéb szénhidrogéneket (pl. n-hexán, benzol) vagy acetonitril vagy a fenti oldószerkelegyeit alkalmazhatjuk. A reakciót melegítés közben, előnyösen 80 °C feletti hőmérsékleten végezzük, atmoszférikus nyomáson vagy vákuumban. Csökkentett nyomás esetén a reakció alacsonyabb hőmérsékleten játszódik le. A reakcióidő néhány óra.
- Előállíthatók az (Ia) általános képletű vegyületek  $R_2$  és  $R_3$  helyén oxocsoportot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületekből is foszfor-pentaszulfiddal végzett tionálás, majd a kapott (X) általános képletű tionszármazék savval történő reagáltatása útján. A tionálást előnyösen emelt hőmérsékleten, bázikus közegben – pl. piridin, kinolin oldószerben – hajtjuk végre.
- A b) eljárás szerint (Ib) általános képletű vegyületeket állítunk elő valamely (V) általános képletű vegyület savaddíciós sójából kiindulva.
- Az eljárás során valamely (II) és (III) általános képletű vegyület reakciójával állítunk elő (IV) képletű oxoszármazékot, amelyet valamely (VIII) képletű savval reagáltatunk, majd az (V) általános képletű vegyület így kapott savaddíciós sóját a b<sub>2</sub>) eljárás szerint alkilezőszerrel reagáltatjuk, és a keletkező (VI) általános képletű – ahol Alk. =  $C_{1-4}$  alkil,  $R_4$  és  $A^-$  jelentése a fentivel azonos – vegyületet (IX) általános képletű helyettesített aminnal – a képletben  $R_7$  és  $R_8$  jelentése a megadott – alakítjuk (Ib) vegyületté.
- A (IV) képletű pszeudo-bázis és sav reakciójában, amelyet oldószerben vagy anélkül is végrehajthatunk, az -inium-sók alakulnak ki (izokinolinium, ill. kinolinium). Reakcióközeggként célszerűen olyan oldószerkelet alkalmazunk, amelyben az  $A^-$  aniont tartalmazó sav is oldódik, ugyanakkor az anion megkötéséhez nem elegendő a bázicitásuk. Reakcióközeggként az a) eljárásnál felsorolt oldószerkeletet alkalmazhatjuk, előnyösen poláris aprotikus oldószerben – mint pl. acetonitril – dolgozunk.
- Az (V) általános képletű oxovegyületek alkilezését – előnyösen metilezését – olyan vegyületekkel végezzük, amelyek O-alkil vegyületek kialakítására alkalmasak. Így dialkilszulfáttal inert oldószerben, emelt hőmérsékleten dolgozunk, a reakcióidő néhány óra. Hasonló módon jó eredménnyel megy végbe az alkilezés, ha alkil-halogeniddal, így pl. metil-jodiddal, acetonitril forráspontján dolgozunk. A reakciót semleges vagy gyengén savanyú közegben végezzük el.
- A (VI) képletű O-alkil származékok – köztük elsősorban a metoxi-vegyület – aminálása (IX) képlet helyettesített aminokkal általában szobahőmérsékleten, legfeljebb az alkalmazott oldószer forráspontján végbemegy. A reakció szempontjából inert oldószerkeletet alkalmazunk. Reakcióidő 0,5–3 óra, adott esetben rövidebb, mint fél óra.
- A b<sub>2</sub>) eljárásvariáció szerint valamely a<sub>2</sub>) eljárásváltozattal előállított,  $R_3$  helyén alkil-tio-csoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyület (IX) képletű aminnal történő reagáltatása útján állítunk elő (Ib) általános képletű vegyületeket. Az alkil-tio-származékok és az aminok reagáltatását általában oldószerben végezzük, emelt hőmérsékleten.

A c) eljárás szerint az (V) általános képletű R<sub>n</sub>, Z és A<sup>-</sup> jelentése a fent megadott – oxo-vegyületeket valamely alkilezőszerrel reagáltatjuk, így kapjuk az (Ic) általános képletű vegyületeket. Az eljárást bázikus közegben végezzük el. Bázisként előnyösen alkálifém-hidroxidokat (pl. nátrium- vagy kálium-hidroxidot) alkalmazhatunk.

Ebben az alkilezési reakcióban is a b<sub>1</sub>) eljárásvariációban említett alkilezőszereket, alkilezési módszereket és körülményeket alkalmazzuk.

A reakcióelegyek feldolgozását önmagában ismert módon végezhetjük (pl. bepárlás, szűrés, extrakció, desztilláció útján). Egy keletkező (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben izomerjeire szétválaszthatunk önmagában ismert módon.

A kapott (I) általános képletű vegyületben az A<sup>-</sup> aniont kívánt esetben egy másik A<sup>-</sup> anionra cserélhetjük le. A reakciót az (I) általános képletű vegyület és a kívánt aniont tartalmazó sav vagy só elegyítése, reagáltatása útján végezhetjük. Így pl. az (I) általános képletű perklorátokat egy másik aniont (pl. etánszulfonát aniont) tartalmazó (I) általános képletű vegyület és etánszulfonsav reakciójával állíthatjuk elő. A kiindulási anyagként felhasznált (II) általános képletű vegyületek ismertek. Az 1,2-diamino-izokinolinium-tozilát előállítását mi dolgoztuk ki (J. Org. Chem. 46, 843 (1981)).

A (IV), (V), (VI), (VII), (X), (XI) általános képletű vegyületek is újak. Ezek szintézisére vonatkozó reakciók részleteit a leírás előző részében más ismertettük.

A vegyületekre jellemző helyi érzéstelenítő, antidepresszáns és/vagy trankvillo-szedatív hatás és simaizomgörcs-oldó, melyhez gyengébb fájdalomcsillapító hatás is társul.

#### 1. Akut toxicitás egéren

Módszer:

CFLP törzstenyészetből származó, mindkét nembeli, 18–22 g tömegű fehér egereken végeztük vizsgálatainkat, dózisonként 10 állattal. Anyagainkat per os, 20 ml/kg volumenben adagoltuk. A kezelés után 7 napos megfigyelést végeztünk. Az állatokat műanyag egérdobozban, faforgács almon, szobahőmérsékleten tartjuk. Csapvizet, standard egértápot ad libitum fogyaszhattak. A toxicitási adatokat Litchfield-Wilcoxon módszerrel határoztuk meg.

1. táblázat

Példa	LD <sub>50</sub> mg/kg per os
16.	650
9.	900
11.	2000
1.	440
34.	1200
36.	1400
5.	2000
6.	850
8.	340
38.,4	380
39.	500
40.	90
37.	750
2.	450
3.	500
4.	180

1. táblázat folytatása

Példa	LD <sub>50</sub> mg/kg per os
9.	400
21.	700
17.	1000
18.	2000
24.	130
25.	500
26.	450
	20

#### 2. Helyi érzéstelenítő hatás

Módszer:

A vizsgálatokat Truant d' Amato módszerével végeztük. 1 cm hosszú tűvel 0,2 ml vizsgálandó anyagot fecskendeztünk a nervus ischiadicus köré, a femur középpontjába. A lábizmok motor kontrolljának a hiányát tekintjük az érzéstelenség kritériumának. Regisztráljuk a hatástartamot és dózis-hatásgörbe alapján kiszámítjuk az 50%-os hatékony koncentrációt (EC<sub>50</sub>%). Összehasonlítói anyagként Lidocaint alkalmazunk.

2. táblázat

Példa	EC <sub>50</sub> % koncentráció
1.	0,22
38.,4	0,26
39.	0,18
40.	0,25
37.	0,30
3.	0,70
4.	0,85
9.	0,19
17.	0,55
Lidocain	0,21

A vegyületek hatékony koncentrációja gyakorlatilag a Lidocainéval azonos nagyságrendű, azonban a származékok többsége azonos koncentrációban összehasonlítva jelentős tartósabb hatással rendelkezik (2,3–5,6-szor hosszabb időtartam, mint Lidocainnal).

#### 3. Tetrabenazin antagónizmus egéren

Módszer:

Kísérleteinket Hoffmeister és mtsai egérré adaptált módszerével végeztük. 10–10 egérből álló csoportokat kezeltünk a vegyületek dózisaival per os a kontrollcsoportot a megfelelő vivőanyaggal szintén per os. 30 perc múlva 50 mg/kg Tetrabenazint adagoltunk ip., majd 30–60 – 90–120 perc múlva számítottuk csoportonként a zárt szemrészű állatokat.

Értékelés: Az összes mérés alapján tetrabenazin-antagonizmus átlagot számítottunk csoportonként és a kontrollállatoktól való eltérés (gátlás) százalékában fejeztük ki. Az adatok alapján ED<sub>50</sub> értéket számítottunk.

3. táblázat

Példa	Tetrabenazin ptózis ant. ED <sub>50</sub> mg/kg	TI (terápiás index)
36.	20,0	70,0
38.,4.	9,2	41,3

3. táblázat folytatása

Példa	Tetrabenazin ptózis ant. ED <sub>50</sub> mg/kg	TI (terápiás index)
3.	50,0	10,0
Amitriptylin	12,0	18,7

A vegyületek jelentősen felülmúlják terápiás szélesség vonatkozásában a referens antidepresszáns hatását.

## 4. Reserpin ptózis antagonizmus egéren

Módszer:

10–10 egérből álló csoportokat kezeltünk 6 mg/kg reserpinnel sc., 60 perc múlva adagoltuk a vizsgálandó anyag dózisait, a kontrollállatoknak pedig a vivőanyagot. 60 és 120 perc múlva számítottuk a csoportokban a zárt szemrésű állatokat. Az értékelést az előbbi ptózis-teszt-nél megadott módon végeztük.

4. táblázat

Példa	Reserpin ptózis ant. egéren ED <sub>50</sub> mg/kg	TI (terápiás index)
11.	33	60,6
8.	31	11,0
17.	40	25,0
18.	40	50,0
Amitriptylin	65	3,5

A vegyületek reserpin-gátló hatása mind abszolút dózis, mind terápiás index vonatkozásában kedvezőbb, mint a referens amitriptyliné.

## 5. Hexobarbital narkózis egéren

Módszer:

6–6 egérből álló csoportokkal végeztük vizsgálatainkat. A per os kezelés után 1 óra múlva 40 mg/kg iv. adagolt hexobarbitallal idéztük elő az alvást, mind a kontroll-, mind a vegyületekkel kezelt csoportokon.

Értékelés: A kontrollcsoport alvásidejű állatokat tekintetűk pozitív reakciójú egyedeknek, az így transzformált adatokkal ED<sub>50</sub> értéket számítottunk.

5. táblázat

Példa	Narkózipotenciózó ED <sub>50</sub> mg/kg	TI (terápiás index)
9.	56	16,1
6.	35	24,3
38., 4.	17	22,4
Meprobamát	260	4,2

A vegyületek mind abszolút dózis, mind terápiás szélesség szempontjából felülmúlják a referens vegyület szedatív jellegű hatását. A narkózipotenciózó hatás-hoz gyengébb motilitásgátló hatás is társul.

## 6. Fájdalomcsillapító hatás vizsgálata

Ecetsavas writhing-teszt egéren

Módszer:

- 20–25 g tömegű egereknek intraperitoneálisan Neubould módszere szerint 20 ml/kg volumenben 0,75%-os ecetsav beadása utáni 5. és 10. perc között minden állatnál számoltuk a jellegzetes writhing reakciókat, és az 5 perc alatti össz writhing számot, a kontroll állatoknál nyert érték százalékában fejeztük ki. A vizsgálatokat per os végeztük 60 perces előkezelési idővel, dózisonként 10 állaton.

6. táblázat

Példa	ED <sub>50</sub> mg/kg	TI (terápiás index)
27.	23,8	42,0
4.	33,0	5,5
20 9.	107,3	8,4
1.	60,0	7,3
6.	120,0	7,1
38., 4.	65,0	5,8
Paracetamol	180	2,8

A vegyületek mind abszolút dózis, mind terápiás index vonatkozásában felülmúlják a referens Paracetamol hatását.

## 7. Gyomor-bél perisztaltikára gyakorolt hatás vizsgálata

Módszer:

- A vegyület antiperisztaltikus hatását Stickney és munkatársai módszerével, 20–25 g tömegű mindkét nembeli fehér egereken vizsgáltuk. A vegyületek dózisait 60 percnél a 10%-os szénszuszpenzió alkalmazása előtt adagoltuk, csoportonként 10–10 egérnek. A kontrollcsoportok állatait azonos időben és módon vivőanyaggal kezeltük. Az egereket 20 perccel a szénszuszpenzió adagolása után leöltük és mértük a teljes, valamint a szénnel telt vékonybél hosszát.

7. táblázat

Példa	ED <sub>50</sub> mg/kg	TI (terápiás index)
11.	kb. 220	9,1
40.	6,5	13,85
Papaverin	280 mg/kg felett (36,1%-os gátlás)	
50	ED <sub>50</sub> nem határozható meg	

- Az újabb kondenzált gyűrűs asz-triazin származékok minőségileg is eltérnek a korábbi molekuláktól. Gyakorlatilag megszűnt az antiaritmiás görcsgátló és antitremerin hatás, ugyanakkor a származékok egy részénél jelentős narkózipotenciózó és gyengébb motilitásgátló hatás jelentkezett. Az újabb származékoknál a hatás specifikusabbá vált. A vegyületekre jellemző az antidepresszáns hatás szedatív hatás komponenssel, vagy csak trunkvillo-szedatív hatás, helyi érzéstelenítő és gyengébb fájdalomcsillapító hatás. A leghatékonyabb spazmolitikus vegyület jelentős antianginás hatással is rendelkezik.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban is-

metetjük, anélkül, hogy találmányunkat azokra korlátoznánk.

1. példa

2,3-dimetil-2-hidroxi-1,2-dihidro-asz-triazino[3,2-a]-izokinolinium etánszulfonát előállítására

0,6 g (0,0026 mól) 2,3-dimetil-2-hidroxi-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]-izokinolint 5 ml acetonitrilben 0,29 etánszulfonsavval 40 °C-on elegyítünk, majd fél óra múlva a kapott oldatot hűtjük, a kivált kristályos anyagot leszűrjük, éterrel mossuk. 0,4 g (46%) 2,3-dimetil-2-hidroxi-1,2-dihidro-asz-triazino[2,3-a]izokinolinium etánszulfonátot kapunk. Op.: 75–78 °C.

A kiindulási anyag előállítása:

1,0 g (0,003 mól) 1,2-diamino-izokinolinium-toziláthoz 3 ml 5%-os nátrium-hidroxid oldatot adunk; a keletkező szuszpenziót 25 °C-on 30 percen át keveretjük. Az átmenetileg képződő oldatból csapadék válik ki. A keletkező 2-amino-izokarbostiril-imint szűrjük; tömege 0,39 (81%). Op.: 79–81 °C.

0,8 g (0,005 mól) 2-amino-izokarbostiril-imin és 20 ml metanol elegyéhez szobahőmérsékleten 0,5 mól diacetilt adagolunk. 1 órás keverés után a reakcióelegyből kivált csapadékot leszűrjük, majd vákuumban szárítjuk. 0,7 g (62%) 2,3-dimetil-2-hidroxi-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolint kapunk. Op.: 69–71 °C.

2. példa

2-morfolino-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát előállítása

10 g (0,027 mól) c.-ben leírt kiindulási anyagot (perklorátsó) 170 ml etilacetátban melegen 15 g tetrabutil ammónium-etánszulfonát etilacetátos oldawtával elegyítjük, majd a reakcióelegyet lehűtjük. A kivált fehér csapadékot szűrjük. 8,2 g (80%) terméket kapunk. Op.: 186–187 °C.

A kiindulási anyag előállítása 2-amino-izokarbostiril-iminből kiindulva:

a) asz-triazino[3,2-a]izokinolin-2(5H)-on előállítása

15,9 g (0,1 mól) 2-amino-izokarbostiril-imint 100 ml metanolban szobahőmérsékleten 12,4 g (0,12 mól) glioxilsav-etilészterrel reagáltatunk. A keletkező csapadékot jegesvíz hűtés után leszűrjük. 16,5 g (84%) asz-triazino[3,2-a]izokinolin-2(5H)-ont kapunk. Op.: 226 °C.

b) 2-metoxi-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium perklorát előállítása

19,7 g (0,1 mól) a) pontban előállított kiindulási vegyületet 150 ml dimetilszulfátban 120–130 °C-on 4 órán át keverés közben reagáltatjuk. A dimetilszulfátot vákuumban ledesztilláljuk, a maradékhoz 100 ml vizet és 20 ml 70%-os perklorátsavat adunk. A keletkező kristályos anyagot leszűrjük, és vízzel mossuk. 26,4 g (85%) címvegyületet kapunk. Op.: 198–199 °C.

c) 2-morfolino-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium perklorát előállítása

13,3 g (0,043 mól) 2-metoxi-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium perklorátot 70 ml acetonitrilben feloldunk, majd hűtés közben 7,8 ml morfolinnal reagáltatjuk. A kivált csapadékot jegesvíz hűtés után leszűrjük. 15,5 g (94%) terméket kapunk. Op.: 253–254 °C.

3. példa

2-(2-hidroxi-etilamino)-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát előállítása

8,7 g (0,0038 mól) 2-(2-hidroxi-etil)-imino-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolint 60 ml acetonitrilben 3,13 g etánszulfonsavval elegyítünk, majd fél óra múlva a kivált fehér csapadékot hűtés után szűrjük. 8,4 g (62%) címvegyületet kapunk. Op.: 162–163 °C.

A fentivel azonos módon állítjuk elő.

10 2-(2-hidroxi-etilamino)-3-metil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonátot, kitermelés: 80%, op.: 180–181 °C.

15 2-(2-hidroxi-etilamino)-3-fenil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonátot, kitermelés: 82%, op.: 160–161 °C.

A kiindulási vegyületet az alábbi módon állítjuk elő:

20 13,3 g (0,045 mól) 2-metoxi-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium perklorátot 70 ml acetonitrilben oldva, hűtés közben reagáltatunk 5,32 g etanolammal 2 órán át. A kivált sárga csapadékot szűrjük. 8,7 g (85%) 2-(2-hidroxi-etil)-imino-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolint kapunk. Op.: 185–186 °C.

A fentivel azonos módon állítjuk elő:

25 2-(2-hidroxi-etil)-imino-3-metil-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolin, kitermelés: 90%, op.: 143–144 °C.  
2-(2-hidroxi-etil)-imino-3-fenil-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolin, kitermelés: 85%, op.: 141–142 °C.

30 4. példa

2-amino-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát előállítása

35 5,8 g (0,03 mól) 2-imino-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolint 40 ml acetonitrilben 2,44 g etánszulfonsavval elegyítve, a kivált kristályos anyagot az elegy fél órás hűtés után szűrjük, majd acetonitrilből átkristályosítva kapunk 7,2 g (78%) címvegyületet. Op.: 216–217 °C.

A fentivel analóg módon állítjuk elő:

40 2-amino-3-metil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát, kitermelés: 80%, op.: 221–222 °C.

2-amino-3-fenil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát, kitermelés: 85%, op.: 214–215 °C.

A kiindulási vegyületet az alábbi módon állítjuk elő:

45 13,3 g (0,045 mól) 2-metoxi-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium perklorátot 70 ml acetonitrilben feloldva hidegen 4,4 ml 25%-os ammóniumhidroxid oldattal reagáltatjuk 2 órán át. A keletkező sárga csapadékot leszűrjük. 5,8 g (67%) 2-imino-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolint kapunk. Op.: 120–121 °C.

Analóg reakcióval kapjuk:

50 2-imino-3-metil-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolin, kitermelés: 76%, op.: 168–169 °C.

55 2-imino-3-fenil-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolin, kitermelés: 72%, op.: 166–167 °C.

5. példa

2-(3-dimetilaminopropil)-amino-3-metil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát előállítása

60 A 3. példa szerinti módon járunk el azzal a különbséggel, hogy 2-(2-hidroxi-etil)-imino-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolin helyett 2-(3-dimetilaminopropil)-imino-3-metil-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolinból indulunk ki. Kitermelés: 69%. Op.: 136–137 °C.

## 6. példa

2-(3-dimetilaminopropil)-amino-3-fenil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát előállítás

A 3. példa szerinti módon járunk el azzal a különbséggel, hogy 2-(3-dimetilaminopropil)-imino-3-fenil-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolinból indulunk ki. Kitermelés: 75%. Op.: 194–195 °C.

## 7. példa

2-benzilamino-3-metil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát előállítás

2-benzil-imino-3-metil-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolinból kiindulva a 3. példa szerinti módon járunk el. Kitermelés: 85%. Op.: 145–146 °C.

## 8. példa

2-benzilamino-3-fenil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát előállítás

2-benzil-imino-3-fenil-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolinból kiindulva a 3. példa szerinti módon járunk el. Kitermelés: 82%, op.: 123–124 °C.

## 9. példa

3-metil-2(1H)-oxo-asz-triazino[3,2-a]izokinolin-5-ium-etánszulfonát előállítás

8,2 g (0,04 mól) 3-metil-asz-triazino[3,2-a]izokinolin-2(5H)-ont 50 ml acetonitrilben 4,4 g (0,04 mól) etánszulfonsavval reagáltatunk, a keletkező kristályos anyag kiválását éter hozzáadásával segítjük elő. 11,6 g (90%) címvegyületet kapunk. Op.: 131–132 °C.

A kiindulási anyag előállítása:

3-metil-asz-triazino[3,2-a]izokinolin-2(5H)-on előállítás

15,0 g (0,094 mól) 1-amino-izokarbostiril-imint 100 ml metanolban szobahőmérsékleten 12,4 ml (0,11 mól) piroszőlősavas etilészterrel reagáltatunk. A kivált csapadékot az elegy jeges hűtése után leszűrjük, hideg acetonitrillel mossuk. 8,8 g (44%) címvegyületet kapunk. Op.: 206–208 °C.

## 10. példa

2-metoxi-3-metil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium hexafluorofoszfát előállítás

0,21 g (0,001 mól) 3-metil-asz-triazino[3,2-a]izokinolin-2(5H)-ont 5 ml vízmentes diklórmetánban 0,21 g trimetil-oxonium-hexafluorofoszfáttal szobahőmérsékleten kevertetünk, míg oldat keletkezik. Egy éjjelen át törtéző kevertetés után a kivált kristályos anyagot leszűrjük. 0,35 g (94%) címvegyületet kapunk. Op.: 190–191 °C.

## 11. példa

3-fenil-asz-triazino[3,2-a]izokinolin-2(5H)-on előállítás

9,0 g (0,057 mól) 2-amino-izokarbostiril-imint 80 ml metanolban szobahőmérsékleten 12,1 g (0,068 mól) fenilglioxilsavas etilészterrel kevertetünk és jegesvíz hűtés után a kivált csapadékot leszűrjük. 11,2 g (72%) címvegyületet kapunk. Op.: 240–241 °C.

## 12. példa

2,3-difenil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium tetrafluoroborát előállítás

0,4 g (0,0012 mól) 1,2-diamino-izokinolinium tozilátot és 0,27 (0,0013 mól) benzilt 5 ml tömény kénsavban

3 órán át reagáltatunk. Az elegyet jégre öntjük, majd fluorobórsavat adunk hozzá. A kivált csapadékot leszűrjük. Kitermelés: 0,36 g (72%). Op.: 266–267 °C.

## 5 13. példa

2,3-dimetil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium perklorát előállítás

7,7 g (0,048 mól) 2-amino-izokarbostiril-imint 190 ml diklórmetánban feloldunk, erős hűtés közben 5,37 ml (0,0623 mól) diacetilt adagolunk hozzá, majd a kivált csapadékot leszűrjük. Acetonitriles szuszpenzióban 7 ml 70%-os perklorásvval reagáltatjuk, és éterrel kicsapjuk. 9,18 g (61%) címvegyületet kapunk. Op.: 211–212 °C.

## 15 14. példa

2,3-dimetil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium hidrogén-sulfát előállítás

9,5 g (0,033 mól) 2,3-dimetil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium perkloráttól acetonitrilben 26 g tetrabutil-ammónium-hidroszulfáttal szobahőmérsékleten hajtjuk végre az anioncserét. 9,1 g (96,5%) címvegyületet kapunk. Op.: 190 °C (bomlás közben).

A fentivel analóg módon kapjuk:

3-fenil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium bromid. Kitermelés: 66%, op.: 235 °C.

## 15. példa

2-hidroxi-3-(p-klórifenil)-1,2-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát előállítás

30 11,6 g (0,0374 mól) 2-hidroxi-3-(p-klórifenil)-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolint az 1. példában leírt módon alakítunk etánszulfonát sójává. Kitermelés: 90%, op.: 129–130 °C.

A kiindulási anyag előállítás is az 1. példában leírt módon történik 2-amino-izokarbostiril-iminből és p-klórifenil-glioxilsavból. Kitermelés: 70%. Op.: 70–71 °C.

## 16. példa

40 2-hidroxi-1,2-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát előállítás

4,2 g (0,021 mól) 2-hidroxi-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolinból kiindulva az 1. példában leírt módon eljárva kapunk 5,8 g (95%) címvegyületet. Op.: 144–145 °C.

## 17. példa

2,4-dimetil-3(4H)-oxo-asz-triazino[2,3-a]kinolin-11-ium etánszulfonát előállítás

50 10 g (0,03 mól) 2,4-dimetil-3(4H)-oxo-asz-triazino[2,3-a]kinolin-11-ium perklorátot 20 ml acetonitrilben 16 g tetrabutil-ammónium-etánszulfonát etilacetátos oldatával reagáltatjuk. A termék fehér kristályok alakjában válik ki. 7,2 g (71%) címvegyületet kapunk. Op.: 156–157 °C.

A kiindulási vegyület előállítás:

60 8,7 g (0,041 mól) 2-metil-asz-triazino-[2,3-a]kinolin-3(11H)-on acetonitriles szuszpenziójához 30 ml dimetilsulfátot és 0,4 g (0,1 mól) porított nátrium-hidroxidot adva, az elegyet 5 órán át forraljuk, az oldószert bepárolva vízzel hígítjuk és 9 ml 70%-os perklorásvval reagáltatjuk. A termék fehér kristályokban válik ki. 10,2 g (76%) 2,4-dimetil-3(4H)-oxo-asz-triazino[2,3-a]kinolin-11-ium perklorátot kapunk. Op.: 190–192 °C.

## 18. példa

2-fenil-4-metil-3(4H)-oxo-asz-triazino[2,3-a]kinolin-11-ium etánszulfonát előállítás

2-fenil-asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-on-ból kiindulva a 17. példa szerinti módon járunk el és 83%-os termeléssel kapjuk a címvegyületet. (Op.: 204–205 °C), ill. 72%-os termeléssel annak kiindulási vegyületét: 2-fenil-4-metil-3(4H)-oxo-asz-triazino[2,3-a]kinolin-11-ium fluoroborátot. (Op.: 298–299 °C.)

## 19. példa

Asz-triazino[2,3-a]kinolinium etánszulfonát előállítása

5,6 g (0,027 mól) asz-triazino[2,3-a]kinolint acetonitrilben 2,23 ml etánszulfonsavval reagáltatjuk, a kapott sárga oldatból éterrel kicsapjuk a terméket. 7,6 g (95%) címvegyületet kapunk. Op.: 135–136 °C.

A kiindulási vegyület előállítása:

5,4 (0,034 mól) 1-amino-karboستيرil-imint 6,3 ml (0,037 mól) 30%-os glioxállal kevertetjük. Az oldatból a termék fehér kristályos formában válik ki. 5,6 g (81%) asz-triazino[2,3-a]kinolint kapunk. Op.: 113–114 °C.

## 20. példa

2-metil-asz-triazino[2,3-a]kinolinium etánszulfonát előállítása

6,5 g (0,0306 mól) 2-metil-3-hidroxi-3,11-dihidro-asz-triazino[2,3-a]kinolint acetonitrilben 2,51 ml etánszulfonsavval reagáltatjuk, a kapott oldatból éter hozzáadása, majd jegesvíz hűtés után kristályok válnak ki. 5 g (54%) címvegyületet kapunk. Op.: 145–146 °C.

A kiindulási vegyület előállítása:

8 g (0,05 mól) 1-amino-karboستيرil-imint acetonitrilben 9,4 ml (0,058 mól) metilglioxál 40%-os vizes oldattal elegyítünk. A keletkező oldatból fehér kristályos termék válik ki, amelyet jegesvíz hűtés után szűrünk. 6,5 g (61%) 2-metil-3-hidroxi-3,11-dihidro-asz-triazino[2,3-a]kinolint kapunk. Op.: 152–153 °C (bomlás közben).

## 21. példa

2-metil-3(4H)-oxo-asz-triazino[2,3-a]kinolin-11-ium etánszulfonát előállítása

1,05 g (0,005 mól) 2-metil-asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-onhoz 5 ml acetonitrilben oldva 0,5 ml etánszulfonsavat adagolunk. A keletkező oldatból fehér kristályok formájában válik ki a termék. 1,4 g (86%) címvegyületet kapunk. Op.: 171–172 °C.

A kiindulási anyag előállítása:

3,18 g (0,002 mól) 1-amino-karboستيرil-imint 20 ml acetonitrilben oldunk, 2,6 ml (0,0024 mól) piro-szólósav-etilésztert csepegtetünk hozzá keverés közben. Sűrű csapadék válik ki. Fél óra múlva jegesvíz hűtést követően szűrjük. 2,22 g (53%) 2-metil-asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-ont kapunk. Op.: 242–244 °C.

## 22. példa

17. példa kiindulási anyagának előállítása más eljárással 2,4-dimetil-3(4H)-oxo-asz-triazino[2,3-a]kinolin-11-ium jodid előállítása

0,21 g (0,001 mól) 2-metil-asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-ont 6 ml acetonitrilben oldunk 0,2 g (0,005 mól) porított nátrium-hidroxidot, majd 1,0 ml metiljodidot adunk az elegyhez, majd 1 órát forralva sárga oldatot kapunk. 3 órás forralás után a termék kristályai kiválnak

a rendszerből. 0,3 g (86%) címvegyületet kapunk. Op.: 248–249 °C.

## 23. példa

5 2-fenil-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorát előállítása

2,0 g (0,00126 mól) 1-amino-karboستيرil-imint 50 ml acetonitrilben oldunk keverés közben beadagolunk 1,9 g (0,00126 mól) fenilglioxál-monohidrátot. A csapadék kiválása után 20 percet kevertetjük, majd 1 ml 70%-os perklorosavat adunk hozzá. A csapadék feloldódik, majd éter hozzáadására a termék kiválik. 2,5 g (57%) címvegyületet kapunk. Op.: 247–248 °C.

## 24. példa

2-metil-3-(2-hidroxi-etilamino)-asz-triazino[2,3-a]kinolinium etánszulfonát előállítása

6,5 g (0,0025 mól) 2-metil-3-(2-hidroxi-etil-imino)-asz-triazino[2,3-a]kinolint 50 ml acetonitrilben szuszpendálunk, 2,1 ml etánszulfonsavat adagolunk hozzá. Rövid idő múlva fehér kristályok formájában válik ki a termék. 7,2 g (79%) címvegyületet kapunk. Op.: 184–185 °C.

A kiindulási anyag előállítása:

10 g (0,0028 mól) 2-metil-3-(2-hidroxi-etilamino)-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorát 20 ml etanolos szuszpenziójához 10 ml 20%-os nátriumhidroxid oldatot adunk. Ekkor sárga kristályok válnak ki, amelyeket leszűrünk és dimetil-formamidból átkristályosítunk. 6,9 g (96%) 2-metil-3-(2-hidroxi-etil-imino)-asz-triazino[2,3-a]kinolint kapunk. Op.: 211–212 °C.

## 25. példa

3-(2-hidroxi-etil-amino)-2-fenil-asz-triazino[2,3-a]kinolinium etánszulfonát előállítása

7,0 g (0,0022 mól) 3-(2-hidroxi-etil-imino)-2-fenil-3,11-dihidro-asz-triazino[2,3-a]kinolint acetonitrilben 1,8 ml etánszulfonsavval elegyítünk. A keletkező oldatból a termék fehér kristályok formájában válik ki. 7,8 g (83%) címvegyületet kapunk. Op.: 181–182 °C.

A kiindulási anyag előállítása:

10,4 g (0,0025 mól) 3-(2-hidroxi-etil-amino)-2-fenil-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorátot 40 ml etanolos szuszpenziójához 10 ml 20%-os nátriumhidroxid oldatot adunk. Az oldódást követően sárga kristályokban válik ki a 3-(2-hidroxi-etil-imino)-2-fenil-asz-triazino[2,3-a]kinolin. Súly: 7,2 g (91%). Op.: 172–174 °C.

## 26. példa

3(4H)-oxo-asz-triazino[2,3-a]kinolin-11-ium etánszulfonát előállítása

4,5 g (0,0023 mól) asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-on acetonitriles szuszpenziójához 1,88 ml etánszulfonsavat csepegtetve oldat keletkezik, amelyből fehér kristályos termék válik ki. Kitermelés: 6,7 g (95%) op.: 180–181 °C.

Kiindulási anyag előállítása:

15,9 g (0,01 mól) 1-amino-karboستيرil 100 ml acetonitrilben oldva 12,4 g (0,012 mól) glioxil-sav etilésztert csepegtetünk hozzá, miközben fehér csapadék válik ki. 1 órán át tartó jegesvíz hűtés után a terméket szűrjük. 12,8 g (65%) asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-on keletkezik. Op.: 191–192 °C.



## 27. példa

2-fenil-3(4H)-oxo-asz-triazino[2,3-a]kinolin-11-ium etánszulfonát előállítás

9,5 g (0,035 mól) 2-fenil-asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-on 50 ml etanolos elegyéhez keverés közben 2,9 ml etánszulfonsavat adunk. A képződő oldatból éterral csapjuk ki a terméket. 11,2 g (84%) címvegyületet kapunk. Op.: 145–146 °C.

A kiindulási vegyület előállítása:

9,0 g (0,00057 mól) 1-amino-karboستيرil-imint 80 ml acetonitrilben szuszpendálunk. Keverés közben 12,1 g (0,00581 mól) fenil-glioxilsav-etilésztert csepegtetünk hozzá, átmeneti oldódás után csapadék kiválás indul meg. Jegesvíz hűtés után fél óra múlva szűrjük. 9,6 g (60%) 2-fenil-asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-ont kapunk. Op.: 232–233 °C.

## 28. példa

2,3-dimetil-asz-triazino[2,3-a]kinolinium hidroszulfát előállítás

5,0 g (0,0061 mól) 2,3-dimetil-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorát acetonitriles oldatát 13,7 g (0,04 mól) tetrabutil-hidrogénszulfát 40 ml acetonitriles oldatával összeöntve sárga csapadék képződik. Másfél órás kevertetés után a terméket szűrjük. 3,0 g (60%) címvegyületet kapunk. Op.: 166–167 °C.

## 29. példa

2,3-dimetil-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorát előállítás

10,0 g (0,0628 mól) 1-amino-karboستيرil-imin acetonitriles oldatához keverés közben 7 ml (0,0806 mól) diacetilt adagolunk.

Sárgásfehér csapadék válik ki. Fél órányi kevertetés után 8 ml 70%-os perklorásvavat adunk hozzá, majd a terméket éterral kicsapjuk. 11,1 g (57%) címvegyületet kapunk. Op.: 210–211 °C.

A kiindulási vegyület előállítása:

1,0 g (0,0029 mól) 1,2-diamino-kinolinium tozilátot 5 ml 5%-os nátrium-hidroxiddal elegyítve átmenetileg oldat képződik, amelyből a kristályos termék válik ki. 0,4 g (85%) 1-amino-karboستيرil-imint kapunk. Op.: 78–79 °C.

## 30. példa

3-morfolino-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorát előállítás

3,3 g (0,01 mól) 3-metil-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perkloráthoz acetonitrilben szuszpendálva 1,8 ml morfolint csepegtetünk, majd a képződő oldatot 1 órán át kevertetjük. Az időközben kivált kristályokat szűrjük. 2,8 g (79%) címvegyületet kapunk. Op.: 207–208 °C.

A kiindulási anyag előállítása:

a) 10,0 g (0,05 mól) asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-on piridines szuszpenziójához 14 g foszforpentaszulfidot adunk, 60 °C-on 1 órán át kevertetjük, majd az elegyet vízre öntjük. A kivált csapadékot szűrjük. 8,3 g (78%) asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-tont kapunk. Op.: 261–262 °C.

b) 7,5 g (0,035 mól) asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-tont 70 ml acetonitrilben szuszpendálunk, 7 ml dimetilszulfátot csepegtetünk hozzá, az elegyet 12 órán át forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot 40 ml vízben feloldva 7,5 ml 70%-os perklorásvával reagáltatjuk. A kapott 3-metil-

-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorát 10,9 g (95%). Op.: 244–245 °C.

## 31. példa

5 3-morfolino-asz-triazino[2,3-a]kinolinium etánszulfonát előállítás

1,7 g (0,05 mól) 3-morfolino-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorátot acetonitrilben elkeverünk, majd 2 g tetrabutil-ammónium-etánszulfonát etilacetátos oldatát adjuk hozzá. A keletkező oldatból rövidesen kristályok válnak ki. 1,4 g (75%) címvegyületet kapunk. Op.: 191–193 °C.

## 32. példa

15 3-(2-hidroxi-etilamino)-asz-triazino[2,3-a]kinolinium etánszulfonát előállítás

5,7 g (0,024 mól) 3-(2-hidroxi-etil)-imino-3,11-dihidro-asz-triazino[2,3-a]kinolin acetonitriles szuszpenziójához 2,0 ml etánszulfonsavat csepegtetünk, majd az elegyből fehér kristályos anyag válik ki. 7,2 g (86%) címvegyületet kapunk. Op.: 155–156 °C.

A kiindulási anyag előállítása:

a) 9,8 g (0,03 mól) 3-metil-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorátot acetonitrilben szuszpendálunk, majd 3,6 ml etanolamint csepegtetünk hozzá. A kapott oldatból rövid idő múlva kristályok válnak ki. 1 óra keverés után etil-acetátot adunk az elegyhez, majd szűrjük. 8,8 g (83%) 3-(2-hidroxi-etil-amino)-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorátot kapunk. Op.: 173–174 °C.

b) 8,6 g (0,025 mól) a) alatti intermediert etanolban elkeverünk, majd 20 ml 10%-os nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá. Sárga kristályos termék válik ki. 5,7 g (95%) 3-(2-hidroxi-etil)-imino-3,11-dihidro-asz-triazino[2,3-a]kinolint kapunk. Op.: 115–116 °C.

## 33. példa

3-amino-asz-triazino[2,3-a]kinolinium etánszulfonát előállítás

40 1 g (0,005 mól) 3-imino-3,11-dihidro-asz-triazino[2,3-a]kinolint 10 ml acetonitrilben elkevertünk, 0,8 ml etánszulfonsavat csepegtetünk hozzá, a kapott oldatból etilacetáttal választjuk le a terméket. 1,2 g (82%) címvegyületet kapunk. Op.: 249–250 °C.

A kiindulási anyag előállítása:

a) 3,3 g (0,01 mól) 3-metil-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorátot acetonitrilben 1 ml koncentrált ammónium-hidroxiddal elegyítünk, a kapott oldatot 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, miközben a termék kiválik. 2,4 g (81%) 3-amino-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorátot kapunk. Op.: 257–258 °C.

b) 1,5 g (0,005 mól) a) alatt előállított perklorát-sót 20 ml etanolban oldva 20 ml 10%-os nátrium-hidroxid oldattal elegyítünk. A kapott kristályos terméket szűrjük. 0,8 g (81%) 3-imino-3,11-dihidro-asz-triazino[2,3-a]kinolint kapunk. Op.: 106–107 °C.

## 34. példa

60 2-morfolino-3-metil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát előállítás

65 2-morfolino-3-metil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium perklorátból a 2. példa szerinti módon 75%-os termékkel állítjuk elő a címvegyületet. Op.: 156–157 °C.

35. példa  
2-morfolino-3-fenil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium perklorát előállítás  
2-metoxi-3-fenil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium perkloráttól kiindulva 2c. példa szerinti módon 65%-os termeléssel állítjuk elő a címvegyületet. Op.: 277–278 °C.
36. példa  
2-(2-hidroxi-etilamino)-3-metil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát előállítás  
3-metil-2-(2-hidroxi-etil)imino-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolinból kiindulva a 3. példa szerinti módon eljárva 80%-os termeléssel állítjuk elő a címvegyületet. Op.: 179–180 °C.
37. példa  
2-(2-hidroxi-etilamino)-3-fenil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát előállítás  
2-(2-hidroxietyl)-imino-3-fenil-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolinból kiindulva a 3. példa szerinti módon eljárva 76%-os termeléssel állítjuk elő a címvegyületet. Op.: 214–215 °C.
38. példa  
2-amino-3-metil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát előállítás  
2-imino-3-metil-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolinból kiindulva a 4. példa szerinti módon eljárva 82%-os termeléssel állítjuk elő a címvegyületet. Op.: 222–223 °C.
39. példa  
2-amino-3-fenil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát előállítás  
2-imino-3-fenil-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolinból kiindulva a 3. példa szerinti módon eljárva 87%-os termeléssel állítjuk elő a címvegyületet. Op.: 214–215 °C.
40. példa  
2-benzilamino-3-metil-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium etánszulfonát előállítás  
2-benzilimino-3-metil-2,5-dihidro-asz-triazino[3,2-a]izokinolinból kiindulva a 3. példa szerinti módon eljárva 90%-os termeléssel állítjuk elő a címvegyületet. Op.: 145–146 °C.
41. példa  
2-metil-3-metiltio-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorát előállítás  
2-metil-asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-tionból kiindulva a 30. b) példa szerinti módon eljárva 94%-os termeléssel állítjuk elő a címvegyületet. Op.: 219–220 °C.
42. példa  
2-fenil-3-metiltio-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorát előállítás  
2-fenil-asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-tionból kiindulva a 30. b) példa szerinti módon állítjuk elő 90%-os termeléssel a címvegyületet. Op.: 251–252 °C.
43. példa  
2-metil-3-morfolino-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorát előállítás  
2-metil-3-metiltio-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perkloráttól kiindulva a 30. példa szerinti módon eljárva 91%-os termeléssel állítjuk elő a címvegyületet. Op.: 238–239 °C.
44. példa  
2-fenil-3-morfolino-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorát előállítás  
2-fenil-3-metiltio-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perkloráttól kiindulva a 30. példa szerinti módon eljárva 84%-os termeléssel állítjuk elő a címvegyületet. Op.: 285–286 °C.
45. példa  
2-metil-3-(3-dimetilamino-propilamino)-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorát előállítás  
2-metil-3-(3-dimetilamino-propil)imino-asz-triazino[2,3-a]kinolinból kiindulva a 6. példa szerinti módon eljárva 87%-os termeléssel állítjuk elő a címvegyületet. Op.: 183–184 °C.
46. példa  
2-fenil-3-(3-dimetilamino-propilamino)-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorát előállítás  
2-fenil-3-(3-dimetilamino-propil)imino-asz-triazino[2,3-a]kinolinból kiindulva a 6. példa szerinti módon eljárva 82%-os termeléssel állítjuk elő a címvegyületet. Op.: 172–173 °C.
47. példa  
2-metil-3-benzilamino-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorát előállítás  
2-metil-3-benzil-imino-asz-triazino[2,3-a]kinolinból kiindulva a 3. példa szerinti módon eljárva 79%-os termeléssel a címvegyületet. Op.: 241–242 °C.
48. példa  
2-fenil-3-benzilamino-asz-triazino[2,3-a]kinolinból kiindulva a 3. példa szerinti módon eljárva 84%-os termeléssel a címvegyületet. Op.: 179–180 °C.
49. példa  
3-amino-2-metil-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorát előállítás  
3-imino-2-metil-3,5-dihidro-asz-triazino[2,3-a]kinolinból kiindulva a 4. példa szerinti módon eljárva állítjuk elő 82%-os termeléssel a címvegyületet.
50. példa  
3-amino-2-fenil-asz-triazino[2,3-a]kinolinium perklorát előállítás  
3-imino-2-fenil-3,5-dihidro-asz-triazino[2,3-a]kinolinból kiindulva a 4. példa szerinti módon eljárva állítjuk elő 92%-os termeléssel a címvegyületet.
51. példa  
2-metoxi-asz-triazino[3,2-a]izokinolinium perklorát előállítás  
19,7 g (0,1 mól) asz-triazino[3,2-a]izokinolin-2(5H)-on 150 ml dimetilszulfátos szuszpenzióját 120-130 °C-on 4 órán át kevertetjük, majd a dimetilszulfátot ledesztülaljuk. A maradékot vízzel elkeverjük és 20 ml 70%-

os perklórsavat adunk hozzá. A kivált kristályokat szűrjük. 26,4 g (89%) címvegyületet kapunk. Op.: 198–199 °C.

## 52. példa

2-Metil-asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-tion

4,2 g (0,02 mól) 2-metil-asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-on 40 ml piridines oldatához 5,6 g foszfor-pentaszulfidot adva, majd a reakcióelegyet fél órán át szobahőfokon kevertetve barna oldat képződik. Az elegyet ötszörös mennyiségű jeges vízre öntve sárga csapadék válik ki, melyet leszűrve és dimetil-formamidból átkristályosítva 3,4 g (75%) vörösesbarna kristályt kapunk. Op.: 242–247 °C.

Analízis: számított: N: 18,49%, talált: N: 18,23%

NMR (60 MHz): 8,8 (d, 1H, H-10), 8,15 (d, 1H, H-5), 8,1–7,6 (m, 3H, H-7,8,9), 7,45 (d, 1H, H-6), 2,8 (s, 3H, H-CH<sub>3</sub>).

## 53. példa

2-Fenil-asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-tion

6,3 g (0,012 mól) 2-fenil-asz-triazino[2,3-a]kinolin-3(11H)-on 100 ml piridines oldatához 6,53 g foszfor-pentaszulfidot adva, a reakcióelegyet 100 °C-on 2 órán át kevertetve barna oldat képződik. Az elegyet lehűtés után 500 ml jeges vízre öntve sárgásbarna csapadék válik ki, amelyet leszűrve és dimetil-formamidból átkristályosítva 6,0 g (90%) tisztított terméket nyerünk. Op.: 262–263 °C.

Analízis: számított: N: 14,52%, talált: N: 14,71%

NMR (60 MHz): 8,65 (m, 1H, H-10), 8,05 (d, 1H, H-5), 7,5 (d, 1H, H-6), 8,1–7,3 (m, 3H, H-7,8,9) ppm.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű kondenzált kinolinium- és izokinolinium-származékok előállítására

(mely képletben

R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy fenil-csoport;

Z jelentése (a) vagy (b) képletű csoport; amennyiben Z jelentése (a) képletű csoport, úgy R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> együtt kémiai kötést képeznek és

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi, 1–4 szénatomos alkiltio- vagy fenilcsoport; vagy –NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> csoport, ahol

R<sub>7</sub> és R<sub>8</sub> azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)-, di-(1–4 szénatomos alkil)-amino-(1–4 szénatomos alkil)- vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport vagy R<sub>7</sub> és R<sub>8</sub> a szomszédos nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, morfolinocsoportot alkotnak; illetve amennyiben Z jelentése (b) képletű csoport, úgy

R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> együtt oxo- (=O) csoportot képeznek, és

R<sub>1</sub> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> együtt kémiai kötést képeznek, és

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkiltio-csoport vagy –NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> csoport, ahol

R<sub>7</sub> és R<sub>8</sub> azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)-, di-(1–4 szénatomos alkil)-amino-(1–4 szénatomos alkil)- vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport; vagy R<sub>7</sub> és R<sub>8</sub> a szomszédos nitrogénatommal

együtt, amelyhez kapcsolódnak, morfolinocsoportot alkot és

A<sup>-</sup> jelentése szerves anion, oly módon, hogy

5 a) (Ia) képletű heteroaromás vegyületek előállítása esetén (mely képletben R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi, 1–4 szénatomos alkil-tio- vagy fenilcsoport, R<sub>4</sub>, Z és A jelentése a fent megadott)

10 a<sub>1</sub>) valamely (II) általános képletű N-amino-vegyületet (mely képletben Z jelentése a fent megadott) valamely (III) általános képletű diketonnal reagáltatunk (mely képletben R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, fenil vagy helyettesített fenilcsoport), a kapott (IV) általános képletű vegyületet (mely képletben R<sub>2</sub> jelentése hidroxilcsoport és Z, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> jelentése a fent megadott),

20 a<sub>11</sub>) valamely (VIII) általános képletű erős savval (mely képletben A<sup>-</sup> jelentése erős szerves anionja) reagáltatunk; vagy

25 a<sub>12</sub>) valamely (VIII) általános képletű gyenge savval (mely képletben A<sup>-</sup> jelentése gyenge szerves anionja) reagáltatjuk, és a kapott (VII) általános képletű hidroxil-származékot (mely képletben R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, A és Z jelentése a fent megadott) vízelvonó szerrel reagáltatjuk; vagy

30 a<sub>2</sub>) valamely (II) általános képletű N-amino-vegyületet (mely képletben Z jelentése a fent megadott) valamely (III) általános képletű diketonnal reagáltatunk (mely képletben R<sub>3</sub> jelentése a fent megadott és R<sub>6</sub> 1–4 szénatomos alkoxicsoprotot képvisel), a kapott (V) általános képletű oxovegyületet foszfor-pentaszulfiddal reagáltatjuk, majd a kapott (X) általános képletű tionszármazékot (mely képletben R<sub>4</sub> és Z jelentése a fent megadott (1–4 szénatomos alkil- vagy dialkilszulfáttal, majd ezt követően egy (VIII) általános képletű savval reagáltatjuk (ahol A<sup>-</sup> jelentése szerves anion); vagy

35 b) (Ib) általános képletű heteroaromás vegyületek előállítása esetén (mely képletben R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, Z és A<sup>-</sup> jelentése a fent megadott),

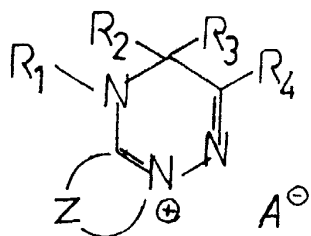
45 b<sub>1</sub>) valamely (II) általános képletű vegyületet (ahol Z jelentése a fent megadott) egy (III) általános képletű diketonnal reagáltatunk (mely képletben R<sub>5</sub> jelentése a fent megadott és R<sub>6</sub> 1–4 szénatomos alkoxicsoprotot képvisel), a kapott (V) általános képletű vegyületet (mely képletben R<sub>4</sub> és Z jelentése a fent megadott) valamely (VIII) általános képletű savval (mely képletben A<sup>-</sup> jelentése szerves anion) savaddíciós sóvá alakítunk, amit ezt követően alkilezőszerrel reagáltatunk semleges vagy gyengén savanyú közegben, majd a kapott (VI) általános képletű vegyületet (mely képletben Alk. jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és R<sub>4</sub>, Z és A<sup>-</sup> jelentése a fent megadott) egy (IX) általános képletű aminnal reagáltatjuk (mely képletben R<sub>7</sub> és R<sub>8</sub> jelentése a fent megadott); vagy

50 b<sub>2</sub>) valamely (II) általános képletű vegyületet (ahol Z jelentése a fent megadott) egy (III) általános képletű diketonnal reagáltatunk (mely képletben R<sub>5</sub> jelentése a fent megadott és R<sub>6</sub> 1–4 szénatomos alkoxicsoprotot képvisel), a kapott (V) általános képletű vegyületet (mely képletben R<sub>4</sub> és Z jelentése a fent megadott) valamely (VIII) általános képletű savval (mely képletben A<sup>-</sup> jelentése szerves anion) savaddíciós sóvá alakítunk, amit ezt követően alkilezőszerrel reagáltatunk semleges vagy gyengén savanyú közegben, majd a kapott (VI) általános képletű vegyületet (mely képletben Alk. jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és R<sub>4</sub>, Z és A<sup>-</sup> jelentése a fent megadott) egy (IX) általános képletű aminnal reagáltatjuk (mely képletben R<sub>7</sub> és R<sub>8</sub> jelentése a fent megadott); vagy

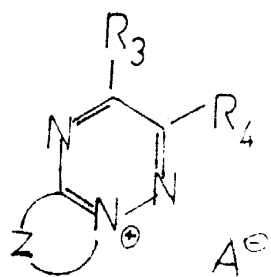
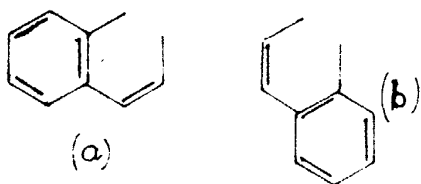
55 b<sub>3</sub>) valamely (II) általános képletű vegyületet (ahol Z jelentése a fent megadott) egy (III) általános képletű diketonnal reagáltatunk (mely képletben R<sub>5</sub> jelentése a fent megadott és R<sub>6</sub> 1–4 szénatomos alkoxicsoprotot képvisel), a kapott (V) általános képletű vegyületet (mely képletben R<sub>4</sub> és Z jelentése a fent megadott) valamely (VIII) általános képletű savval (mely képletben A<sup>-</sup> jelentése szerves anion) savaddíciós sóvá alakítunk, amit ezt követően alkilezőszerrel reagáltatunk semleges vagy gyengén savanyú közegben, majd a kapott (VI) általános képletű vegyületet (mely képletben Alk. jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és R<sub>4</sub>, Z és A<sup>-</sup> jelentése a fent megadott) egy (IX) általános képletű aminnal reagáltatjuk (mely képletben R<sub>7</sub> és R<sub>8</sub> jelentése a fent megadott); vagy

60 b<sub>4</sub>) valamely (II) általános képletű vegyületet (ahol Z jelentése a fent megadott) egy (III) általános képletű diketonnal reagáltatunk (mely képletben R<sub>5</sub> jelentése a fent megadott és R<sub>6</sub> 1–4 szénatomos alkoxicsoprotot képvisel), a kapott (V) általános képletű vegyületet (mely képletben R<sub>4</sub> és Z jelentése a fent megadott) valamely (VIII) általános képletű savval (mely képletben A<sup>-</sup> jelentése szerves anion) savaddíciós sóvá alakítunk, amit ezt követően alkilezőszerrel reagáltatunk semleges vagy gyengén savanyú közegben, majd a kapott (VI) általános képletű vegyületet (mely képletben Alk. jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és R<sub>4</sub>, Z és A<sup>-</sup> jelentése a fent megadott) egy (IX) általános képletű aminnal reagáltatjuk (mely képletben R<sub>7</sub> és R<sub>8</sub> jelentése a fent megadott); vagy

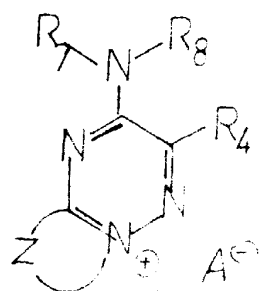
- b<sub>2</sub>) valamely a<sub>2</sub>) eljárásváltozat szerint előállított, R<sub>3</sub> helyén 1–4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületet egy (IX) általános képletű aminnal reagáltatunk (mely képletben R<sub>7</sub> és R<sub>8</sub> jelentése a fent megadott; vagy
- c) (Ic) általános képletű nem-aromás vegyületek előállítása esetén (mely képletben R<sub>4</sub>, Z és A<sup>-</sup> jelentése a fent megadott és R<sub>1</sub> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport), valamely (V) általános képletű vegyületet (mely képletben R<sub>4</sub>, Z és A<sup>-</sup> jelentése a fent megadott) bázikus közegben valamely alkilezőszerrel reagáltatunk;
- majd kívánt esetben az a)–c) eljárások bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületben egy A<sup>-</sup> aniont egy másik A<sup>-</sup> anionra lecserélünk.
2. Az 1. igénypont szerinti b<sub>1</sub>) eljárás, *azzal jellemezve, hogy*
- az (V) általános képletű vegyület savaddíciós sójának alkilezésénél alkilezőszerként dialkil-szulfátot alkalmazunk, főlegben, az oldószer szerepét is betöltő mennyiségben.
3. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás, *azzal jellemezve, hogy*
- 5 az (V) általános képletű vegyület alkilezését alkil-halogeniddel poláros oldószerben – előnyösen acetonitrilben – végezzük el.
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy*
- 10 A<sup>-</sup> helyén perklorát- vagy etánszulfonát-aniont tartalmazó (VIII) általános képletű savat alkalmazunk.
5. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve, hogy*
- 15 valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet (mely képletben R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z és A<sup>-</sup> jelentése az 1. igénypontban megadott) mint hatóanyagot inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverünk és a keveréket galenikus formára hozzuk.
- 20



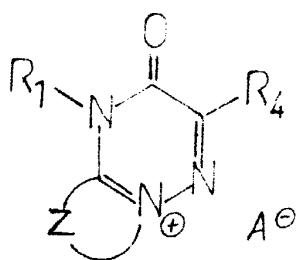
I.



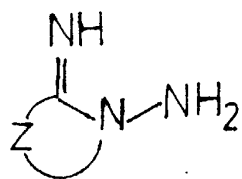
Ia.



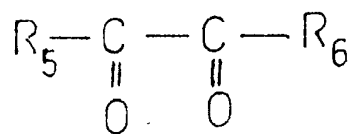
Ib.



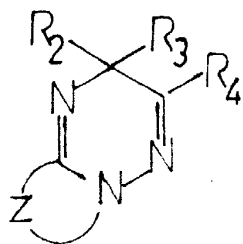
Ic.



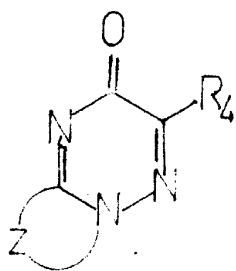
II



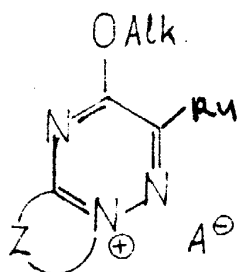
III



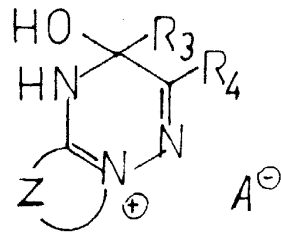
IV



V



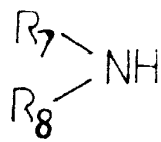
VI



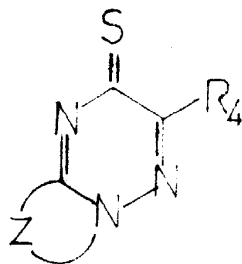
VII



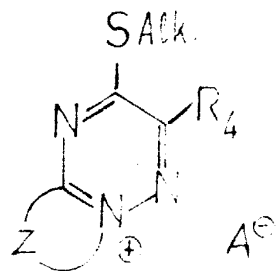
VIII



IX



X



XI