

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158471 B

(21) Patentansøgning nr.: 3226/79

(22) Indleveringsdag: 30 jul 1979

(41) Alm. tilgængelig: 01 feb 1980

(44) Fremlagt: 21 maj 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 31 jul 1978 CH 8184/78 15 maj 1979 CH 4505/79

(71) Ansøger: *F. Hoffmann-La Roche AG; Grenzacherstrasse 124-184; CH-4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Jean-Claude *Muller; FR, Henri *Ramuz; CH

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 498/04

C 07 D 251/66

// C 07 D 498/04

// C 07 D 251:00

// C 07 D 271:00

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af oxadiazolotriazinderivater samt 6-diallylamino-s-triazin-2,4-dicarbamat-3-oxider til anvendelse som udgangsforbindelser ved denne fremgangsmåde

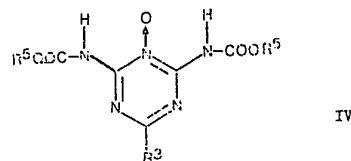
(56) Fremdragne publikationer

DE off. g. skrift nr. 1620637
US pat. nr. 3461461

(57) Sammendrag:

Forbindelserne I har karudvidende og/eller blodtryksnænkende eger skaber og kan derfor anvendes til behandling af hypertoni og som vasodilatatorer.

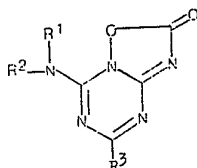
Udgangsmaterialet til en af fremgangsmåderne er hidtil ukendte triazinforbindinger IV



De kan fremstilles ved acylering af tilsvarende R³-substituerede 2,4-diamino-3-triazin-3-oxider med chlormyresyreestere Cl-COOR⁵. Forbindelsen II, hvor R³ er 1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-yl er ligeledes hidtil ukendt.

3226-79

Oxadiazolotriazinderivater I

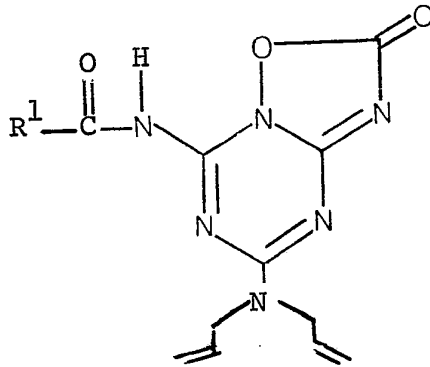


hvor R¹ er H, R² er -CO-R⁴, -COOR⁵ eller -CH(R⁶)COOR⁷, eller R¹ og R² betegner begge H eller -CH(R⁶)COOR⁷, R³ er diallylamino eller 1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-yl, R⁴ er alkyl, halogenalkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkyloxyalkyl, aralkyl, alkoxy-carbonylalkyl, aryl, -C(R⁸)=CH(R⁹), alkoxy-carbonylalkyl-carbonyl eller eventuelt via methylen bundet 4 - 7-leddet heterocyclyl, R⁵ er alkyl, alkoxyalkyl, aralkyl, aryl eller allyl, R⁶ er hydrogen eller alkyl, R⁷ er alkyl, og R⁸ og R⁹ er alkyl, aryl, aralkyl eller 4 - 7-leddet heterocyclyl, fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

DK 158471 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte oxadiazolotriazinderivater med den almene formel I

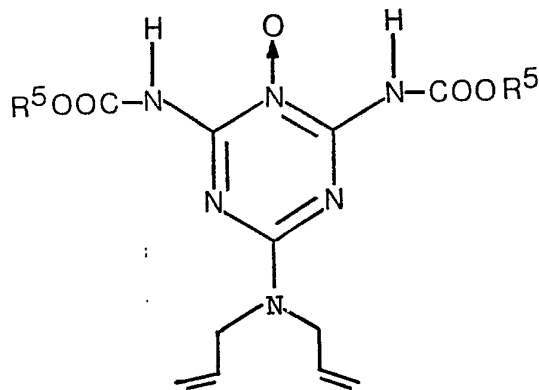
5



10

hvor R^1 betegner halogenalkyl, aralkyl, aryl, en gruppe
 15 $-C(R^2)=C(R^3)(R^4)$, eventuelt via en methylen-gruppe bundet
 thienyl, furyl eller pyridyl eller en gruppe $-OR^5$, R^2 be-
 tegner hydrogen eller alkyl, R^3 betegner hydrogen, alkyl, aryl,
 thienyl, furyl eller pyridyl, R^4 betegner hydrogen eller
 20 methyl, og R^5 betegner alkyl, alkoxyalkyl eller allyl,
 idet alkyl- og alkoxygrupperne indeholder 1 - 8 carbon-
 atomer, aryl, alene eller i kombination, angiver en enkelt-
 eller to-kernet aromatisk gruppe med højst 12 carbonatomer,
 i hvilken ét eller to hydrogenatomer kan være erstattet med
 25 C_{1-8} -alkyl, C_{1-8} -alkoxy, halogen, cyano, nitro, C_{1-8} -alkoxy-
 carbonyl eller C_{1-8} -alkanoyloxy, eller salte deraf med ba-
 ser samt 6-diallylamino-s-triazin-2,4-dicarbamat-3-oxider
 med den almene formel IV

30



IV

35

hvor R^5 har ovennævnte betydning, hvilke forbindelser an-
 vendes som udgangsforbindelser ved en variant af fremgangs-
 måden ifølge opfindelsen.

I tysk offentliggørelsesskrift nr. 1.620.637 er beskrevet 1,2-dihydro-1-hydroxy-6-amino-4-diallylamino-2-imino-1,3,5-triazinderivater, som kan være substitueret ved oxygenatomet i 1-hydroxygruppen og/eller ved nitrogenatomet i 2-iminogruppen med carboxyacyl, bl.a. 1,2-dihydro-1-hydroxy-6-acetamido-2-acetylimino-4-diallylamino-1,3,5-triazin og 1,2-dihydro-1-hydroxy-6-butyramido-2-butyrylimino-4-diallylamino-1,3,5-triazin. Disse carboxyacylerede derivater har ganske vist farmakologisk aktivitet, idet de virker blodtrykssænkende og vasodilaterende, men de kan ikke anvendes i medicinen, da de på den ene side har en overordentlig stejl kurve for virkningens indtræden, idet de ved lave doser praktisk taget ingen blodtrykssænkning fremkalder, og på den anden side fremkalder en overordentlig udpræget og langvarig tachykardi. Til forskel herfra har de ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser en væsentligt fladere kurve for virkningens indtræden og kan derfor lettere doseres; desuden bevirker de meget ringe tachykardi eller endog let bradykardi.

Det i nærværende beskrivelse anvendte udtryk "alkyl" betegner alene eller i kombination ligekædede og forgrenede, mættede carbonhydridraderaler med 1 - 8 carbonatomer, f.eks. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl og tert.butyl. "Alkoxy" betegner alkylethergrupper, hvor udtrykket "alkyl" har den ovenfor anførte betydning. Udtrykket "halogenalkyl" betegner alkylgrupper, i hvilke, ét eller flere af hydrogenatomerne er erstattet med halogen. Udtrykket "halogen" omfatter de fire halogener fluor, chlor, brom og iod. Udtrykket "aryl" betegner 1- eller 2-kernede aromatiske grupper med op til 12 carbonatomer, i hvilke grupper ét eller to hydrogenatomer kan være erstattet med C₁₋₈-alkyl, C₁₋₈-alkoxy, halogen, cyano, nitro, C₁₋₈-alkanoyloxy eller C₁₋₈-alkoxycarbonyl, f.eks. phenyl, halogenphenyl, dihalogenphenyl, methoxyphenyl, dimethoxyphenyl, nitrophenyl, tolyl, methoxycarbonylphenyl og naphthyl. Udtrykket "C₁₋₈-alkanoyloxy" betegner acyloxydelen af en alkancarboxylsyre. Alkyldelen i alkancarboxylsyren indeholder 1 - 7,

særlig foretrukket 1 - 3, carbonatomer. Acyldelen af myresyre er dog også omfattet. Det drejer sig altså om grupper såsom formyloxy, acetyloxy, propionyloxy og butyryloxy.

- 5 Af forbindelserne med formlen I foretrækkes sådanne, hvor R^1 er en gruppe $-C(CH_3)=CH_2$ eller $-CH=C(CH_3)_2$ eller furyl.

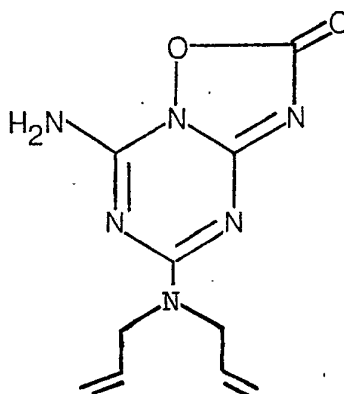
Der foretrækkes navnlig:

- 10 N-(5-Diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl)benzamid,
 N-(5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl)-2-methylacrylamid,
 N-(5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-
 15 -triazin-7-yl)-2-furamid og
 N-(5-diallylamino-2-oxo-2H[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl)-3-methylcrotonamid.

- 20 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af forbindelser med formlen I eller salte deraf med baser er ejendommelig ved, at

a) en forbindelse med formlen II

25

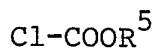


II

30

omsættes med et acyleringsmiddel, som afgiver gruppen

- 35 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}^{11} \end{array}$, hvor R^{11} betegner halogenalkyl, aralkyl, aryl, en gruppe $-C(R^2)=C(R^3)(R^4)$ eller eventuelt via en methylen-gruppe bundet thienyl, furyl eller pyridyl, idet R^2 , R^3 , R^4 , halogenalkyl, aralkyl og aryl har de ovenfor definerede betydninger, eller med en chlormyresyreester med den almene formel III



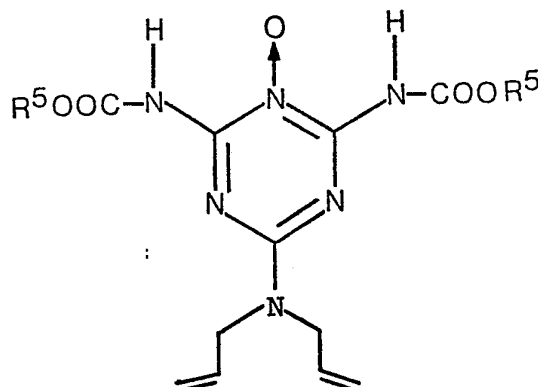
III

hvor R^5 har den ovenfor anførte betydning, eller

5

b) en forbindelse med den almene formel IV

10



IV

15

hvor R^5 har den ovenfor anførte betydning, cycliseres ved opvarmning til en temperatur på mellem ca. 50 og 200°C i fraværelse eller nærværelse af et opløsningsmiddel eller en opløsningsmiddelblanding eller ved tilsætning af en base ved en temperatur på mellem ca. 0 og 80°C i et egnet inert opløsningsmiddel eller en egnet inert opløsningsmiddelblanding,

20

25

hvorefter en vunden forbindelse med formlen I, om ønsket, omdannes til et salt deraf med en base, eller et vundet salt deraf med en base, om ønsket, omdannes til et andet salt deraf med en base.

30

Acyleringen ifølge fremgangsmådevariant a) foretages på i og for sig kendt måde. Egnede acyleringsmidler, der afgiver gruppen $-C(=O)-R^{11}$, er især aktiverede syrederivater, f.eks. syrehalogenider eller syreanhydrider med formlen $R^{11}-COX$ og $(R^{11}-CO)_2O$. Reaktionen udføres i et inert opløsningsmiddel eller i en inert opløsningsmiddelblanding ved en temperatur, der ligger mellem ca. 0 og 70°C, fortrinsvis mellem ca. 0 og 30°C, navnlig ved stuetemperatur, i nærværelse af et syrebindende middel. Som opløsningsmiddel kan især anvendes aromatiske carbonhydri-

35

der såsom benzen, toluen eller xylen, chlorerede carbonhydrider såsom methylenchlorid eller chloroform, ethere såsom tetrahydrofuran eller dioxan, dimethylformamid, dimethylsulfoxid eller hexamethylphosphorsyretriamid. Egnede syrebindende midler er tertiære organiske baser såsom triethylamin, ethyldiisopropylamin eller pyridin, eller uorganiske baser såsom alkalimetahydroxider, f.eks. natriumhydroxid eller kaliumhydroxid, jordalkalimetahydroxider, f.eks. bariumhydroxid eller calciumhydroxid, carbonater, f.eks. kaliumcarbonat eller natriumcarbonat, eller hydrogencarbonater såsom natriumhydrogencarbonat.

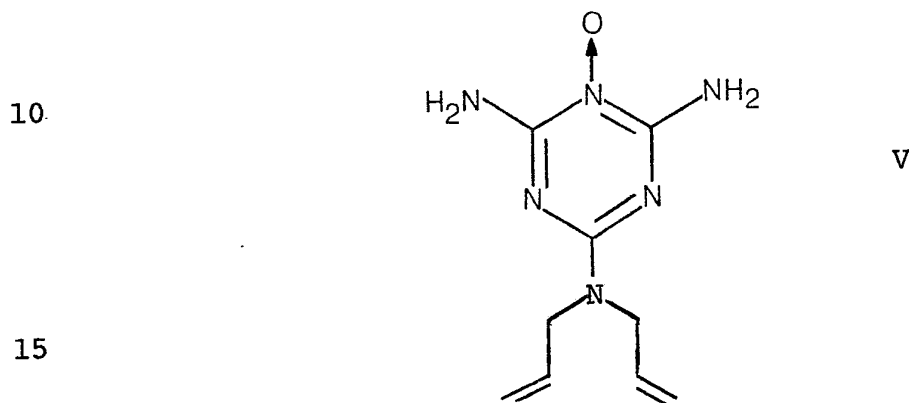
Omsætningen med en chlormyresyreester III foretages i et inert opløsningsmiddel eller i en inert opløsningsmiddelblanding i nærværelse af et syrebindende middel. Til det foreliggende formål egnede opløsningsmidler er chlorerede carbonhydrider, f.eks. methylenchlorid eller chloroform, ethere, f.eks. diethylether, tetrahydrofuran eller dioxan, eller dimethylformamid eller blandinger deraf. Omsætningen kan også udføres i et vandholdigt opløsningsmiddel eller i nærværelse af vand i et 2-fasesystem, f.eks. methylenchlorid/vand. Som syrebindende midler kan anvendes baser, f.eks. triethylamin, ethyldiisopropylamin, dimethylamin, pyridin og alkalimetahydroxider. Hvis omsætningen udføres i nærværelse af en flydende base, kan denne også tjene som opløsningsmiddel. Omsætningen udføres hensigtsmæssigt ved temperaturer mellem ca. -10°C og stuetemperatur, fortrinsvis mellem ca. 0 og 10°C .

Cycliseringen af en forbindelse med formlen IV foretages på i og for sig kendt måde ved opvarmning til en temperatur mellem ca. 50 og 200°C , fortrinsvis mellem ca. 100 og 150°C . Reaktionen kan udføres i fraværelse eller i nærværelse af et opløsningsmiddel eller en opløsningsmiddelblanding. Hvis reaktionen udføres i et opløsningsmiddel eller i en opløsningsmiddelblanding, kan der som opløsningsmiddel anvendes aromatiske carbonhydrider, f.eks. benzen, toluen eller xylen,

chlorerede carbonhydrider, f.eks. chloroform, alkoholer, f.eks. butanol eller isobutanol, ethere, f.eks. dibutylether, dioxan eller diethylenglycoldimethylether, dimethylformamid eller dimethylsulfoxid eller blandinger deraf. Det er klart, at der enten kan anvendes et opløsningsmiddel, hvis kogepunkt ligger højere end reaktionstemperaturen, eller man kan anvende et i det ovenfor angivne temperaturområde kogende opløsningsmiddel ved dettes tilbagesvalingstemperatur. Reaktionen udføres fortrinsvis under anvendelse af dimethylformamid eller toluen som opløsningsmiddel. Reaktions-10 tiden afhænger af den anvendte reaktionstemperatur og ligger mellem ca. 1/4 og 18 timer. Hvis der arbejdes i det foretrukne temperaturområde mellem ca. 100 og 150°C, ligger reaktions-15 tiden mellem ca. 1/4 og 12 timer, fortrinsvis mellem 1/4 og 2 timer. Hvis der som opløsningsmiddel anvendes en alkohol, er det klart, at der, såfremt der ikke skal omesterificeres, må anvendes den alkohol, der svarer til alkoholkomponenten i det anvendte udgangsmateriale. Ved en anden, særlig foretrukken udførelsesform udføres reaktionen i20 nærværelse af en base, hvorved reaktionstemperaturen kan holdes væsentligt lavere. I dette tilfælde arbejdes der ved en temperatur mellem ca. 0 og 80°C, hensigtsmæssigt ved stuetemperatur. Egnede baser er uorganiske baser, f.eks. alkalimetahydroxider såsom natriumhydroxid25 eller kaliumhydroxid, jordalkalimetahydroxider såsom bari- umhydroxid eller calciumhydroxid, carbonater såsom kalium- carbonat eller natriumcarbonat og hydrogencarbonater såsom natriumhydrogencarbonat, og organiske baser såsom dime- thylamin, triethylamin eller ethyldiisopropylamin. Hvis der30 arbejdes i nærværelse af en base, udføres reaktionen i et inert egnet opløsningsmiddel eller i en egnet inert opløs- ningsmiddelblanding. Som opløsningsmidler kan anvendes de ovenfor nævnte opløsningsmidler. Hvis der anvendes en uor- ganisk base, arbejdes der hensigtsmæssigt i en vandholdig35 opløsningsmiddelblanding eller i nærværelse af vand i et 2-fasesystem, f.eks. methylenchlorid/vand. Hvis det ønskes

at udføre den ovenfor omtalte omesterificering, arbejdes der fortrinsvis i nærværelse af en base.

Udgangsforbindelserne med formlen II er hidtil ukendte og
5 kan fremstilles ved, at forbindelsen med formlen V



omsættes med phosgen.

Omsætningen af en forbindelse med formlen V med phosgen
20 foretages på i og for sig kendt måde i nærværelse af et opløsningsmiddel eller en opløsningsmiddelblanding. Som opløsningsmiddel kan anvendes aromatiske carbonhydrider, f.eks. benzen, toluen eller xylen, chlorerede carbonhydrider, f.eks. methylenchlorid eller chloroform, eller dimethylformamid eller blandinger deraf.
25

Reaktionen udføres hensigtsmæssigt ved atmosfæretryk og ved en temperatur mellem ca. -20°C og $+50^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis mellem ca. 0°C og stuetemperatur, i nærværelse af et syrebindende middel. Egnede syrebindende midler er tertiære organiske baser, f.eks. triethylamin, ethyldiisopropylamin eller pyridin, eller uorganiske baser, f.eks. alkalimetahydroxider såsom natriumhydroxid eller kaliumhydroxid, jordalkalimetahydroxider såsom bariumhydroxid eller calciumhydroxid, carbonater såsom kaliumcarbonat eller natriumcarbonat og hydrogencarbonater såsom natriumhydrogencarbonat.
30
35

Forbindelserne med formlen IV er hidtil ukendte og kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen V med en chlormyresyreester med formlen III. Omsætningen foretages under de til omsætningen mellem forbindelserne med formlen II og en chlormyresyreester med formlen III anførte reaktionsbetingelser.

5

Forbindelserne med formlen I kan omdannes til salte deraf med en base, f.eks. ved behandling med en uorganisk base, f.eks. et alkalimetahydroxid såsom natriumhydroxid eller kaliumhydroxid eller et jordalkalimetahydroxid såsom calciumhydroxid, eller med en organisk base, f.eks. en monoalkylamin såsom methylamin, en dialkylamin såsom dimethylamin, en trialkylamin såsom triethylamin, en basiske aminosyre såsom arginin eller piperidin eller en azabicyclooctan eller -nonan såsom 3-azabicyclo[3.2.1]octan eller 3-azabicyclo[3.2.2]nonan. Basesalte af forbindelserne med formlen I kan også fremstilles ved omsætning af et egnet salt med en base. Blandt saltene af forbindelserne med formlen I med en base foretrækkes de farmaceutisk tolerable.

10

15

20

Forbindelserne med formlen I samt salte deraf med en base har langvarige, værdifulde karudvidende og/eller blodtryks-sænkende egenskaber og kan således anvendes til behandling af karbetingede hypertoner eller som vasodilatatorer ved perifere gennemblødningsforstyrrelser.

25

Den blodtrykssænkende virkning kan bestemmes på følgende metode på vågne hundede:

30

Det arterielle blodtryk måles oscillometrisk, og hjertefrekvensen måles palpatorisk på en kirurgisk forberedt carotis-slynge. Efter bestemmelse af basisværdierne administreres det stof, der skal prøves, ved hjælp af en mavesonde til hundene, som har fastet natten over. De enkelte doser administreres kumulativt med én dags mellemrum. Det arterielle blodtryk og hjertefrekvensen måles 1/2, 1, 1 1/2, 3, 6 og 22 timer efter hver applikation. Forsøgsdyrene obser-

35

veres i forsøgstiden samt i yderligere to dage efter det sidste administrationstidspunkt med henblik på deres tilstand.

- 5 Den blodtrykssænkende virkning kan også bestemmes på følgende metode på vågne, spontant hypertone rotter:

10 Det systoliske blodtryk og hjertefrekvensen måles to gange før indgivelse af stoffet. Indgivelsen af stoffet foretages ved hjælp af mavesonde to gange dagligt, morgen og eftermiddag. De to parametre måles 1, 3, 6 og 24 timer efter applikationen, og de procentvise ændringer beregnes i forhold til kontrolværdierne.

- 15 Det systoliske blodtryk måles indirekte på halearterien på rotterne efter den af Gerold et al. (Helv. Physiol. Acta 24: 58 - 69, 1966; Arzneimittelforschung 18: 1285 - 1287, 1968) angivne metode.

- 20 De vundne resultater opnået med N-(5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo-[2,3-a]-s-triazin-7-yl)benzamid er sammenfattet i nedenstående tabel I og II, idet hvert tal angiver middelværdien for 5 forsøg.

- 25 I tabel III er angivet de resultater, der er opnået på vågne, spontant hypertone rotter efter administration af nogle repræsentative forbindelser med formlen I.

- 30 I nedenstående tabel IV er angivet sammenligningsresultater, der er opnået dels efter administration af N-5-(diallylamino)-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]benzamid med formlen I, dels efter administration af de specifikt i eksempel 1 og 2 i tysk offentliggørelsesskrift nr. 1.620.637 nævnte forbindelser, 1,2-dihydro-1-hydroxy-6-
35 -acetamido-2-acetylimino-4-diallylamino-1,3,5-triazin og 1,2-dihydro-1-hydroxy-6-butyrylimino-2-butyrylimino-4-diallylamino-1,3,5-triazin, til vågne hundehunde. I denne tabel er angivet de maksimale middelværdier fra fem forsøg.

T A B E L L E

Timer efter administrationen

Dosis mg/kg p.o.	Blodtryk Δ % (mm Hg)									
	0 ¹⁾	0,5	1,0	1,5	3,0	6,0	22			
1,0	135 \pm 1,3	-2,2 \pm 1,5	-3,2 \pm 2,8	-2,2 \pm 1,5	-3,2 \pm 3,8	-3,2 \pm 2,6	-3,2 \pm 2,1			
3,0	135 \pm 1,3	-8,2 \pm 5,7	-9,2 \pm 6,4	-8,2 \pm 6,3	-8,2 \pm 5,5	-10,2 \pm 3,5	-8,0 \pm 3,0			
10,0	135 \pm 1,3	-15,2 \pm 3,4	-18,2 \pm 3,8	-20,2 \pm 5,0	-22,2 \pm 6,4	-15,2 \pm 5,5	-13,2 \pm 4,0			
30,0	135 \pm 1,3	-21,2 \pm 1,3	-22,2 \pm 2,3	-26,2 \pm 1,9	-21,2 \pm 3,7	-18,2 \pm 4,4	-13,8 \pm 1,5			

Hjertefrekvens Δ %

1,0	80 \pm 1,8	2,2 \pm 3,2	3,0 \pm 2,3	1,8 \pm 3,0	3,8 \pm 2,2	7,0 \pm 6,3	14,8 \pm 9,9
3,0	80 \pm 1,8	21,8 \pm 10,1	27,0 \pm 14,6	26,2 \pm 14,3	29,0 \pm 13,6	43,4 \pm 16,3	51,0 \pm 7,9
10,0	80 \pm 1,8	56,2 \pm 6,1	56,5 \pm 5,6	62,5 \pm 5,0	65,8 \pm 6,3	60,5 \pm 14,7	69,2 \pm 2,3
30,0	80 \pm 1,8	72,2 \pm 7,7	71,0 \pm 9,6	71,8 \pm 8,2	72,2 \pm 6,9	73,4 \pm 7,5	57,0 \pm 9,8

1) Basisværdi

T A B E L II

	Dosis mg/kg p.o.	Δ % Blodtryk	Δ % Hjerterefrekvens	Virkningstid i timer
5	1,0	- 15,0 %	+ 7,2 %	>24 timer
	3,0	- 21,6 %	+ 7,1 %	>24 timer
	10,0	- 32,8 %	+ 22,1 %	>24 timer
	30,0	- 45,0 %	+ 26,5 %	>24 timer

15

20

25

30

35

Tabel III

Forbindelse	Dosis mg/kg p. o.	Δ % Blod- tryk	Δ % Hjerter- frekvens	Virknings- tid (timer)
N-[5-(Diallylamino)-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]-3-methylcrotonamid	1 3 10 30	-11,4 -19,7 -33,0 -36,3	- 9,0 - 6,1 + 8,7 +22,3	>24 >24 >24 >24
Ethyl-5-(diallylamino)-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo-[2,3-a]-s-triazin-7-carbamat	10	-34,4	+16	>24
N-[5-(Diallylamino)-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]-3-thiophenacetamid	10	-28	+26,5	>24
Allyl 5-(diallylamino)-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo-[2,3-a]-s-triazin-7-carbamat	10	-36,6	+24,5	>24
2-Methoxyethyl 5-(diallylamino)-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-carbamat	30	-28,5	+14,8	>24
2-Chlor-N-[5-(diallylamino)-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo-[2,3-a]-s-triazin-7-yl]-acetamid	3	-22,7	- 9,8	>24

p.o. = peroralt

Tabel IV

Forbindelse	Dosis mg/kg p.o.	Δ% Blodtryk	Δ% Hjerterefrekvens
N-[5-(Diallylamino)-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazol[2,3-a]-s-triazin-7-yl]benzamid	10	-22,2	+65,8
1,2-Dihydro-1-hydroxy-6-acetamido-2-acetylrimino-4-diallylamino-1,3,5-triazin	10	-21	+103
1,2-Dihydro-1-hydroxy-6-butiramido-2-butylrimino-4-diallylamino-1,3,5-triazin	3 10 30	-5 -13 -7	+86 +113 +111

De ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser og de farmaceutisk tolerable salte deraf kan anvendes som lægemidler, f.eks. i form af farmaceutiske præparater, som indeholder dem eller salte deraf i
5 blanding med et til enteral eller parenteral applikation egnet farmaceutisk, organisk eller uorganisk inert bærestof, f.eks. vand, gelatine, gummi arabicum, lactose, stivelse, magnesiumstearat, talkum, vegetabiliske olier, polyalkylen-glycoler eller vaseline. De farmaceutiske præparater kan
10 foreligge i fast form, f.eks. som tabletter, dragéer, suppositorier eller kapsler, eller i flydende form, f.eks. som opløsninger, suspensioner eller emulsioner. De er eventuelt steriliserede og/eller indeholder hjælpestoffer såsom konserverings-, stabiliserings-, befugtnings- eller emulgerings-
15 midler, salte til ændring af det osmotiske tryk eller pufferstoffer. De kan også indeholde andre terapeutisk værdifulde stoffer.

Den daglige dosis ved oral administration ligger mellem ca.
20 10 og 500 mg; ved intravenøs administration ligger den daglige dosis mellem ca. 1 og 50 mg. De anførte doseringer skal dog kun forstås som eksempler og kan ændres alt efter alvoren i den tilstand, der skal behandles, og efter den behandelende læges skøn.

25 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i nedenstående eksempler, i hvilke alle temperaturangivelser er ukorrigerede:

30 Eksempel 1.

6 g (0,016 mol) diethyl-6-diallylamino-s-triazin-2,4-dicarbamat-3-oxid suspenderes i 120 ml dimethylformamid og opvarmes til 140°C i 20 minutter under argonatmosfære
35 og under omrøring. Opløsningsmidlet afdampes derefter under reduceret tryk, og remanensen omkrystalliseres med methylenchlorid/ethanol/diethylether, hvorved der fås rent

ethyl 5-diallylamino-2-oxo-2H[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-carbamat, smeltepunkt 172 - 174°C.

På analog måde fås:

5

Ud fra 4,4 g (0,013 mol) dimethyl 6-diallylamino-s-triazin-2,4-dicarbamat-3-oxid methyl 5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-carbamat, smeltepunkt 184 - 185°C; og

10

ud fra 5,9 g (0,014 mol) diisobutyl 6-diallylamino-s-triazin-2,4-dicarbamat-3-oxid isobutyl 5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-carbamat, smeltepunkt 160 - 162°C.

15

Det som udgangsmateriale anvendte diethyl 6-diallylamino-s-triazin-2,4-dicarbamat-3-oxid kan fremstilles på følgende måde:

20

5,0 g (0,0225 mol) 2,4-diamino-6-diallylamino-s-triazin-3-oxid suspenderes i 200 ml methylenchlorid og 20 ml triethylamin, og ved 0°C tilsættes under omrøring 8 ml (0,084 mol) chlormyresyreethylester i 25 ml methylenchlorid. Efter 1 times omrøring ved 0°C vaskes reaktionsblandingen med

25

vand, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk. Remanensen omkrystalliseres af methylenchlorid og ethanol, hvorved der fås rent diethyl 6-diallylamino-s-triazin-2,4-dicarbamat-3-oxid, smeltepunkt 123 - 125°C.

30

På analog måde fås:

35

Ud fra 5,0 g (0,0225 mol) 2,4-diamino-6-diallylamino-s-triazin-3-oxid og 5 ml (0,063 mol) chlormyresyremethylester dimethyl 6-diallylamino-s-triazin-2,4-dicarbamat-3-oxid, smeltepunkt 158 - 160°C; og

ud fra 5,0 g (0,0225 mol) 2,4-diamino-6-diallylamino-s-triazin-3-oxid og 7 ml (0,053 mol) chlormyresyreisobutyl-

ester diisobutyl 6-diallylamino-s-triazin-2,4-dicarbamat-3-oxid, smeltepunkt 90 - 92°C.

5 Eksempel 2.

18 g (0,043 mol) diisobutyl 6-diallylamino-s-triazin-2,4-dicarbamat-3-oxid opløses under omrøring i 560 ml methylenchlorid og tilsættes 1800 ml vand og så meget koncentreret natriumhydroxidopløsning, at reaktionsblandingsens pH-værdi bliver på 12,7. Reaktionsblandingen omrøres derefter i 75 minutter, hvorefter de to faser adskilles. Den alkaliske, vandige fase indstilles ved hjælp af 3N saltsyre på pH-værdi 4 og ekstraheres derefter 3 gange med methylenchlorid. De organiske ekstrakter tørres over natriumsulfat og inddampes under reduceret tryk. Remanensen omkrystalliseres af methylenchlorid og diethylether, hvorved der fås rent isobutyl 5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxodiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-carbamat, smeltepunkt 161 - 163°C.

Eksempel 3.

25 A) 75 g (0,337 mol) 2,4-diamino-6-diallylamino-s-triazin-3-oxid suspenderes i 800 ml methylenchlorid og afkøles under omrøring til 0°C. Ved denne temperatur tildryppes i løbet af 45 minutter samtidig 180 ml (0,346 mol) 20%'s phosgen i toluen og så meget 10%'s natriumhydroxidopløsning, at pH-værdien holdes ved 7 - 7,5. Blandingen omrøres derefter i yderligere 1 time. Derefter tilsættes methylenchlorid og methanol for at opløse det udfældede produkt. De to faser adskilles, og den vandige fase ekstraheres yderligere 2 gange med methylenchlorid. De samlede organiske ekstrakter tørres over magnesiumsulfat og inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on, smeltepunkt 211 - 213°C.

B) 4,6 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on suspenderes i 50 ml methylenchlorid og 5 ml triethylamin og afkøles til 0°C. Under omrøring tildryppes langsomt 4 ml (0,030 mol) chlormyresyrebutylester. Blandingen omrøres derefter i yderligere 1
5 time ved 0°C, hvorefter der tilsættes vand og ved hjælp af 2N saltsyre indstilles på pH-værdi 4. Den vandige fase ekstraheres 2 gange med methylenchlorid, og de samlede organiske ekstrakter tørres over natriumsulfat og inddampes.
10 Remanensen omkrystalliseres af methylenchlorid og diethylether, hvorved der fås rent butyl 5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-carbamat, smeltepunkt 135 - 137°C.

15

På analog måde fås:

Ud fra 4,0 g (0,016 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 5 ml (0,047
20 mol) chlormyresyreallylester rent allyl 5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-carbamat, smeltepunkt 173 - 175°C.

25

Eksempel 4.

4,5 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on suspenderes i 100 ml
30 methylenchlorid og 10 ml triethylamin. Under omrøring og afkøling tildryppes 4,8 ml (0,036 mol) phenylacetylchlorid i 30 ml methylenchlorid. Blandingen omrøres derefter ved stuetemperatur i 70 minutter, hvorefter der tilsættes vand og ved hjælp af 3N saltsyreopløsning indstilles på pH-værdi
35 4. De 2 faser adskilles, og den vandige fase ekstraheres endnu en gang med methylenchlorid. De samlede organiske ekstrakter tørres over natriumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk. Remanensen omkrystalliseres af

methylenchlorid og diethylether, hvorved der fås N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]-2-phenylacetamid, smeltepunkt 165 - 167°C.

5

Eksempel 5.

4,5 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on suspenderes i 100 ml methylenchlorid og 10 ml triethylamin, afkøles til ca. 5°C og til-
10 sættes 2,5 ml (0,024 mol) 2,4-dichlorbenzoylchlorid i 20 ml methylenchlorid. Efter 1 times forløb ved 0°C fortyndes blandingen med 100 ml vand og indstilles med saltsyre på pH-værdi 4. De 2 faser adskilles, og den vandige fase eks-
15 traheres yderligere 2 gange med methylenchlorid. De samlede organiske ekstrakter tørres over natriumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk. Remanensen chromatograferes under anvendelse af en blanding af chloroform og methanol i forholdet 99:1 som elueringsmiddel over silicagel. Ved
20 krystallisation af remanensen af chloroform og diethylether fås 2,4-dichlor-N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]benzamid, smeltepunkt 163 - 164°C.

På analog måde fås:

25

Ud fra 4,3 g (0,017 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 4,8 g (0,023 mol) 3,4-dichlorbenzoylchlorid rent 3,4-dichlor-N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]benzamid, smeltepunkt 190 - 191°C; og

30

ud fra 4,5 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 7,2 g (0,036 mol) 3,5-dimethoxybenzoylchlorid rent N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]-3,5-dimethoxybenzamid, smeltepunkt 161 - 164°C.

35

Eksempel 6.

5,0 g (0,02 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-
-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on blandes med 150 ml
5 chloroform, 10 ml triethylamin og 4,5 ml (0,032 mol)
2,6-dichlorbenzoylchlorid og opvarmes til kogning under
tilbagesvaling i 7 timer. Derefter afkøles blandingen,
fortyndes med vand, indstilles på pH-værdi 4 med salt-
syre og ekstraheres med chloroform. De samlede organiske
10 ekstrakter tørres over natriumsulfat og inddampes til
tørhed under reduceret tryk. Remanensen chromatograferes
over silicagel under anvendelse af en blanding af methylen-
chlorid og methanol i forholdet 99:1 som elueringsmiddel.
Ved omkrystallisation af isopropylether og methylenchlorid
15 fås rent 2,6-dichlor-N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-
oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]benzamid, smeltepunkt
133 - 135°C.

20 Eksempel 7.

5,0 g (0,02 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-
oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on suspenderes i 7 ml tri-
ethylamin og 150 ml methylenchlorid. Under omrøring og
25 afkøling til ca. 0°C tildryppes 3,4 ml (0,026 mol) 4-chlor-
benzoylchlorid i 35 ml methylenchlorid. Blandingen omrøres
derefter i 1 time ved ca. 0°C. Derpå tilsættes vand, og pH-
værdien indstilles på 4 ved hjælp af fortyndet saltsyre-
opløsning. De 2 faser adskilles, og den vandige fase eks-
30 traheres yderligere 2 gange med methylenchlorid. De samle-
de organiske ekstrakter tørres over natriumsulfat og ind-
dampes til tørhed under reduceret tryk. Remanensen omkry-
stalliseres af methylenchlorid og diethylether, hvorved
der fås rent p-chlor-N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-
35 oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]benzamid, smeltepunkt
192 - 194°C.

På analog måde fremstilles følgende forbindelser:

5 Ud fra 3,5 g (0,014 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-
-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 2,2 ml
(0,017 mol) 2-chlorbenzoylchlorid fås rent o-chlor-N-
-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-
-triazin-7-yl]benzamid, smeltepunkt 179 - 181°C;

10 ud fra 4,5 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-
-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 3,2 ml
(0,025 mol) 3-chlorbenzoylchlorid fås rent m-chlor-N-
-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-
-triazin-7-yl]benzamid, smeltepunkt 172 - 173°C;

15 ud fra 5,0 g (0,02 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-
oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 5 g (0,025 mol) 2-
-acetylsalicylsyrechlorid fås rent o-[(5-diallylamino-2-
oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl)carbamoyl]-
phenylacetat, smeltepunkt 159 - 161°C;

20 ud fra 4,2 g (0,017 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-
oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 3,1 g (0,019 mol) p-
-toluoylchlorid fås N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-
oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]-p-toluamid, smeltepunkt
25 151 - 153°C;

30 ud fra 4,5 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-
oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 3,4 g (0,022 mol) m-
-toluoylchlorid fås N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-
oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]-m-toluamid, smeltepunkt
159 - 160°C;

35 ud fra 4,5 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-
oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 4,0 g (0,023 mol)
anissyrechlorid fås N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-
oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]-p-anisamid, smeltepunkt
185 - 186°C; og

5 ud fra 4,5 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-
-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 3,0 g
(0,019 mol) 4-cyanbenzoesyrechlorid fås p-cyano-N-[5-
-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-
-triazin-7-yl]benzamid, smeltepunkt 197 - 199°C.

Eksempel 8.

10 7,0 g (0,028 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-
oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on suspenderes i 250 ml
methylenchlorid og 10 ml triethylamin, afkøles under
omrøring til 0°C og tilsættes 4,5 ml (0,039 mol) ben-
zoylchlorid i 35 ml methylenchlorid. Blandingen omrøres
15 derefter i 1 time ved 0°C, hvorefter der fortyndes med
vand og indstilles på pH-værdi 4 med saltsyre. De 2 faser
adskilles, og den vandige fase ekstraheres yderligere 2
gange med methylenchlorid. De organiske ekstrakter sammen-
hældes, tørres over magnesiumsulfat og inddampes ved 20°C
20 under reduceret tryk. Remanensen omkrystalliseres af
methylenchlorid og diethylether, hvorved der fås rent
N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-
-triazin-7-yl]benzamid, smeltepunkt 182 - 183°C.

25

Eksempel 9.

30 10,4 g (0,042 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-
oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on suspenderes i 300 ml
methylenchlorid og 12 ml triethylamin, afkøles under om-
røring til 0°C og tilsættes 10 g (0,044 mol) benzoesyre-
anhydrid og 1,1 g 4-dimethylaminopyridin. Blandingen om-
røres derefter i 45 minutter ved 0°C og vaskes med vand.
Den organiske fase tørres over magnesiumsulfat og inddam-
35 pes. Råproduktet omkrystalliseres af methylenchlorid og
diethylether, hvorved der fås rent N-[5-diallylamino-2-oxo-
-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]benzamid,
smeltepunkt 182 - 183°C.

Eksempel 10.

3,3 g (0,027 mol) benzoesyre opløses i 70 ml methylenchlorid og 2,7 g (0,027 mol) triethylamin. Opløsningen
5 omrøres ved 0°C og tilsættes 3,5 g (0,027 mol) chlor-
myresyreisobutylester i 25 ml methylenchlorid. Blandingen
omrøres først i 30 minutter ved 0°C og derefter i 1 time
ved stuetemperatur. Til opløsningen sættes en suspension
10 af 5 g (0,02 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-
oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on i 200 ml methylenchlorid,
12,5 ml triethylamin og 0,6 g 4-dimethylaminopyridin. Den
resulterende blanding omrøres derefter i 18 timer ved stue-
temperatur og vaskes derpå med 100 ml vand. Den organiske
15 fase tørres over magnesiumsulfat og inddampes under reduce-
ret tryk. Den vundne remanens renses søjlechromatografisk,
hvorved der fås N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo-
[2,3-a]-s-triazin-7-yl]benzamid, smeltepunkt 182 - 183°C.

20 Eksempel 11.

4,5 g (0,0128 mol) N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-
oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]benzamid opløses i 100 ml
acetonitril og tilsættes 12,8 ml (0,0128 mol) 1N natrium-
25 hydroxidopløsning. Blandingen inddampes under reduceret
tryk, og den vundne remanens omkrystalliseres af acetonitril/
vand/diethylether, hvorved der fås det rene natriumsalt,
smeltepunkt 120 - 130°C.

30 Eksempel 12.

3,5 g (0,01 mol) N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadia-
zolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]benzamid opløses i 50 ml aceto-
35 nitril og tilsættes 1,8 g dicyclohexylamin. Ved tilsætning
af diethylether udfældes det rene dicyclohexylaminsalt,
smeltepunkt 141 - 142°C.

Eksempel 13.

5 Til 3,52 g (0,010 mol) N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-
-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]benzamid i
50 ml acetonitril sættes 1,3 g N-ethyl-diisopropylamin
i 50 ml acetonitril. Ved tilsætning af diethylether ud-
fældes det tilsvarende ethyl-diisopropylaminsalt, smelte-
punkt 106 - 108°C.

10

Eksempel 14.

15 Til 3,52 g (0,01 mol) N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-
oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]benzamid i 50 ml aceto-
nitril sættes 1,2 g tris(hydroxymethyl)aminomethan i 20 ml
acetonitril og 5 ml vand. Efter 30 minutters omrøring ud-
fældes det tilsvarende salt, smeltepunkt 174 - 175°C.

20

Eksempel 15.

25 6,0 g (0,024 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]oxadia-
zolo[2,3-a]-s-triazin-2-on suspenderes i 200 ml metylen-
chlorid og 10 ml triethylamin. Den til ca. 0°C afkølede
blanding tilsættes under omrøring 3 ml (0,030 mol) furan-
-2-carboxylsyrechlorid i 50 ml methylenchlorid. Efter
1 times omrøring fortyndes blandingen med 100 ml vand og
indstilles på pH-værdi 4 med saltsyre. De 2 faser adskilles,
og den organiske fase tørres over magnesiumsulfat og ind-
30 dampes under reduceret tryk. Residualen omkrystalliseres
af methylenchlorid og diethylether, hvorved der fås rent
N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-
-triazin-7-yl]-2-furamid, smeltepunkt 159 - 162°C.

35

Eksempel 16.

4,5 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]oxadia-
zolo[2,3-a]-s-triazin-2-on suspenderes i 100 ml metylen-

chlorid og 15 ml triethylamin. Ved 0°C tildryppes langsomt en suspension af 4,5 g (0,025 mol) nicotinsyrechlorid-hydrochlorid i 50 ml methylenchlorid. Den mørke opløsning omrøres i 2 timer ved 0°C, hvorefter den vaskes 2 gange med vand og tørres over natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleres under reduceret tryk, og remanensen chromatograferes over silicagel. Det således vundne råprodukt i methylenchlorid tilsættes saltsyre i dioxan, hvorved der fås rent N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]nicotinamid-dihydrochlorid, smeltepunkt 135 - 140°C.

På analog måde fremstilles:

Ud fra 4,5 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 4,5 g (0,025 mol) isonicotinsyrechlorid-hydrochlorid N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]isonicotinamid-dihydrochlorid, smeltepunkt 130 - 140°C;

ud fra 3,6 g (0,014 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 4,3 g (0,024 mol) 2-picolinsyrechlorid-hydrochlorid rent N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]-2-pyridincarboxamid, smeltepunkt 213 - 215°C; og

ud fra 4,5 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 2,4 ml (0,0225 mol) thiophen-2-carboxylsyrechlorid rent N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]-2-thiophencarboxamid, smeltepunkt 179 - 181°C.

Eksempel 17.

6,5 g (0,026 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on suspenderes i 120 ml

methylenchlorid og 8 ml triethylamin. Ved 0°C og under omrøring tildryppes 3 ml (0,037 mol) acrylsyrechlorid i 35 ml methylenchlorid. Reaktionsblandingen omrøres derefter i 2 timer, hvorpå der fortyndes med 100 ml vand, og pH-værdien indstilles på 4 med 2N saltsyre. De 2 faser adskilles, og den vandige fase ekstraheres yderligere med methylenchlorid. De samlede organiske ekstrakter tørres over natriumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk. Remanensen chromatograferes over silicagel med methylenchlorid og methanol som elueringsmiddel, og det ønskede stof omkrystalliseres af methylenchlorid og diethylether, hvorved der fås rent N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]acrylamid, smeltepunkt 157 - 161°C.

15

På analog måde fås:

Ud fra 5 g (0,02 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 2,3 ml (0,024 mol) methacrylsyrechlorid rent N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]-2-methylacrylamid, smeltepunkt 110 - 112°C;

20

ud fra 4,5 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 2,25 ml (0,023 mol) crotonsyrechlorid N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]-crotonamid, smeltepunkt 154 - 157°C;

25

ud fra 4,5 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 4,5 g (0,028 mol) kanelisyrechlorid N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]kanelisyreamid, smeltepunkt 215 - 216°C; og

30

ud fra 5,2 g (0,021 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 4,0 g (0,025 mol) 3-(2-furyl)acrylsyrechlorid N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]-2-furanacrylamid, smeltepunkt 224 - 226°C.

35

Eksempel 18.

4,5 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on suspenderes med 10 ml triethylamin i 150 ml methylenchlorid. Under omrøring afkøles blandingen, og der tilsættes 3,6 ml (0,026 mol) glutarsyremonomethylesterchlorid. Efter 45 minutters omrøring fortyndes blandingen med vand, indstilles på pH-værdi 4,5 med salt-
5 syre og ekstraheres med methylenchlorid. De samlede organiske ekstrakter tørres over natriumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk. Råproduktet chromatograferes over silicagel med en blanding af chloroform og methanol i forholdet 99:1 som elueringsmiddel. Ved krystallisation af remanensen af methylenchlorid og diethylether fås rent
10 methyl N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]glutaramat, smeltepunkt 164 - 165°C.

På analog måde fås:

20 Ud fra 4,5 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 2,15 ml (0,019 mol) malonsyremonomethylesterchlorid rent methyl N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]malonamat, smeltepunkt 138 - 140°C; og

25 ud fra 4,5 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on og 3,6 ml (0,028 mol) ravsyremonomethylesterchlorid rent methyl N-[5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl]-
30 succinamat, smeltepunkt 129 - 131°C.

Eksempel 19.

35 5,0 g (0,02 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on suspenderes i 100 ml methylenchlorid og 10 ml triethylamin. Under omrøring og afkøling til ca. 0°C tildryppes 5,8 ml (0,04 mol) thiophen-2-acetylchlorid

i 20 ml methylenchlorid. Blandingen videreomrøres derefter i 4 timer ved ca. 5°C, hvorefter der tilsættes vand og indstilles på pH-værdi 3,7 med 3N saltsyre. De 2 faser skilles, og den vandige fase ekstraheres yderligere med methylenchlorid. De samlede organiske faser tørres over natriumsulfat og inddampes under reduceret tryk. Remanensen chromatograferes på silicagel med methylenchlorid og methanol. Ved omkrystallisation af methylenchlorid/diethylether fås rent N-(5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl)-2-thiophen-acetamid, smeltepunkt 140 - 142°C.

Eksempel 20.

4,5 g (0,018 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on suspenderes i 100 ml triethylamin og 0,5 g 4-dimethylaminopyridin. Under omrøring og afkøling til ca. 0°C tildryppes 11,6 g (0,07 mol) thiophen-3-acetylchlorid i 40 ml methylenchlorid. Blandingen omrøres derefter yderligere i 1 time ved ca. 5°C, hvorefter der tilsættes vand og indstilles på pH-værdi 4 med 3N saltsyre. De 2 faser skilles, og den vandige fase ekstraheres yderligere med methylenchlorid. De samlede organiske ekstrakter tørres over magnesiumsulfat og inddampes under reduceret tryk. Remanensen omkrystalliseres af lidt methylenchlorid og meget diethylether, hvorved der fås rent N-(5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl)-3-thiophenacetamid, smeltepunkt 159 - 161°C.

Eksempel 21.

15 g (0,06 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on suspenderes i 300 ml methylenchlorid, 30 ml triethylamin og 0,9 g 4-dimethylaminopyridin. Under omrøring og afkøling til ca. 5°C tildryppes 10,66 g (0,09 mol) 3,3-dimethylacrylsyrechlorid i 100 ml methylenchlorid.

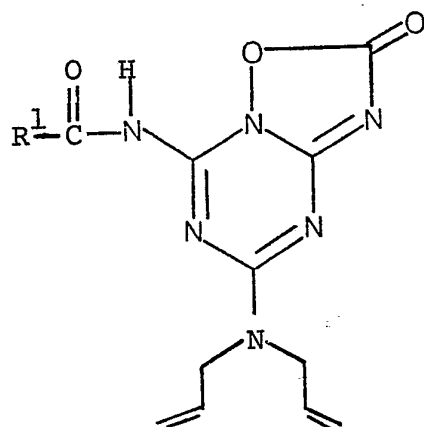
Reaktionsblandingen omrøres derefter i yderligere 1 time ved 0°C, tilsættes vand og indstilles på pH-værdi 4 med 3N saltsyre. De 2 faser skilles, og den vandige fase ekstraheres igen med methylenchlorid. De samlede organiske ekstrakter tørres over magnesiumsulfat og inddampes under reduceret tryk. Remanensen omkrystalliseres af methylenchlorid/diethylether, hvorved der fås rent N-(5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl)-3-methylcrotonamid, smeltepunkt 165 - 166°C.

Eksempel 22.

22 g (0,089 mol) 7-amino-5-diallylamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-2-on suspenderes i 500 ml methylenchlorid og 25 ml triethylamin. Under omrøring ved stuetemperatur tilsættes 19,6 g (0,1 mol) 3,3-dimethylacrylsyreanhydrid i 400 ml methylenchlorid. Blandingen omrøres derefter i yderligere 90 minutter ved stuetemperatur. Op-løsningsmidlet vaskes med vand og derefter med 3N saltsyre. Den resulterende organiske fase tørres over natriumsulfat og inddampes under reduceret tryk. Remanensen omkrystalliseres af methylenchlorid/diethylether, hvorved der fås rent N-(5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl)-3-methylcrotonamid, smeltepunkt 165 - 166°C.

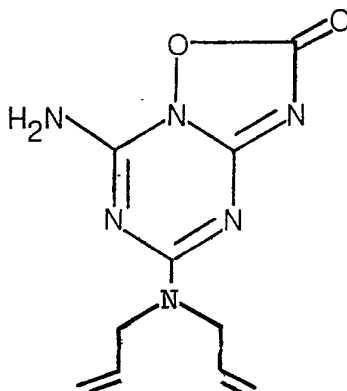
PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af oxadiazolotriazinderivater med den almene formel I



hvor R^1 betegner halogenalkyl, aralkyl, aryl, en gruppe
 $-C(R^2)=C(R^3)(R^4)$, eventuelt via en methylen-gruppe bundet
 thienyl, furyl eller pyridyl eller en gruppe $-OR^5$, R^2 be-
 5 tegner hydrogen eller alkyl, R^3 betegner hydrogen, alkyl, aryl,
 thienyl, furyl eller pyridyl, R^4 betegner hydrogen eller
 methyl, og R^5 betegner alkyl, alkoxyalkyl eller allyl,
 idet alkyl- og alkoxygrupperne indeholder 1 - 8 carbon-
 atomer, aryl, alene eller i kombination, angiver en enkelt-
 eller to-kernet aromatisk gruppe med højst 12 carbonatomer,
 10 i hvilken ét eller to hydrogenatomer kan være erstattet med
 C_{1-8} -alkyl, C_{1-8} -alkoxy, halogen, cyano, nitro, C_{1-8} -alkoxy-
 carbonyl eller C_{1-8} -alkanoyloxy, eller salte deraf med baser,
 k e n d e t e g n e t ved, at

15 a) en forbindelse med formlen II

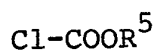


II

25 omsættes med et acyleringsmiddel, som afgiver gruppen

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}^{11} \end{array}$, hvor R^{11} betegner halogenalkyl, aralkyl, aryl,
 en gruppe $-C(R^2)=C(R^3)(R^4)$ eller eventuelt via en me-
 30 thylen-gruppe bundet thienyl, furyl eller pyridyl, idet
 R^2 , R^3 , R^4 , halogenalkyl, aralkyl og aryl har de i kra-
 vets indledning definerede betydninger, eller med en
 chlormyresyreester med den almene formel III

35

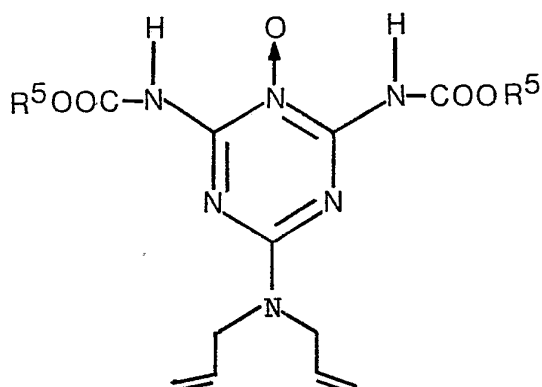


III

hvor R^5 har den ovenfor anførte betydning, eller

b) en forbindelse med den almene formel IV

5



IV

10

hvor R^5 har den ovenfor anførte betydning, cycliseres ved opvarmning til en temperatur på mellem ca. 50 og 200°C i fraværelse eller nærværelse af et opløsningsmiddel eller en opløsningsmiddelblanding eller ved tilsætning af en base ved en temperatur på mellem ca. 0 og 80°C i et egnet inert opløsningsmiddel eller en egnet inert opløsningsmiddelblanding,

20

hvorefter en vunden forbindelse med formelen I, om ønsket, omdannes til et salt deraf med en base, eller et vundet salt deraf med en base, om ønsket, omdannes til et andet salt deraf med en base.

25

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet ved, at R^1 er en gruppe $-C(CH_3)=CH_2$ eller $-CH=C(CH_3)_2$ eller furyl.

30

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet ved, at der fremstilles N-(5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl)benzamid.

35

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet ved, at der fremstilles N-(5-diallylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl)-2-methylacrylamid.

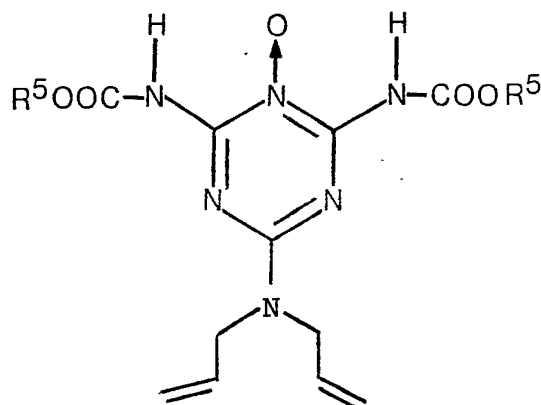
5. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles N-(5-dial-
lylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl)-
-2-furamid.

5

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles N-(5-dial-
lylamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triazin-7-yl)-
-3-methylcrotonamid.

10

7. 6-Diallylamino-s-triazin-2,4-dicarbamat-3-oxider med den
almene formel IV



IV

20

25 hvor R⁵ betegner C₁₋₈-alkyl, C₁₋₈-alkoxy-C₁₋₈-alkyl
eller allyl, til anvendelse som udgangsforbindelser
ved fremgangsmåden ifølge krav 1, b).

30

35