



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 31.VIII.1964 (P 105 603)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 6.II.1967

Kl. 12 p, 10/05

MKP C 07 d 55/12

UKD

Właściciel patentu: Haco A. G., Gümlingen (Szwajcaria)

BIBLIOTeka

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Sposób otrzymywania nowych 1,3, 5-triazyn

1

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania nowych 1,3,5-triazyn, które mogą być stosowane jako środki zmniejszające łaknienie. Sposobem według wynalazku wytwarza się 1,3,5-triazyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom chloru, rodnik alkoksylowy, alkiloaminowy, dwualkiloaminowy, pirolidynowy, piperydynowy lub morfolinowy, R_2 rodnik alkoksylowy, alkiloaminowy, dwualkiloaminowy, pirolidynowy, piperydynowy lub morfolinowy, przy czym suma atomów węgla w grupach R_1 i R_2 wynosi 3—11, X oznacza atom tlenu, grupę NH, lub atom azotu z podstawionym przy nim niższym rodnikiem alkilowym z tym, że w przypadku gdy X oznacza atom tlenu, R_1 i R_2 nie mogą oznaczać rodnika alkoksylowego, Alk oznacza niższy, prosty lub rozgałęziony łańcuch alkilenowy, zawierający co najmniej dwa atomy węgla oddzielające grupę X od atomu azotu w łańcuchu bocznym, a R_3 i R_4 oznaczają atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, przy czym R_3 może tworzyć pierścień z R_4 i Alk lub także z X w przypadku, gdy X oznacza grupę NH.

Szczególnie korzystne właściwości posiadają związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają rodnik alkiloaminowy lub dwualkiloaminowy z 2—6 atomami węgla w rodniku, względnie pierścień pirolidynowy lub piperydynowy, przy czym ogólna suma atomów węgla w R_1 i R_2 wynosi 5—9, Alk oznacza łańcuch alkilenowy posiadający 2 atomy węgla pomiędzy atomem tlenu i

2

atorem azotu, do którego przyłączone są rodniki R_3 i R_4 ; R_3 i R_4 oznaczają atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, względnie, wspólnie z sąsiadującym atomem azotu, rodnik morfolinowy, pirolidynowy lub dwuetyloaminowy.

W ten sposób korzystne związki otrzymywane sposobem według wynalazku posiadają zasadniczą strukturę przedstawioną wzorem 6.

Triazyny o wzorze 1 mogą zawierać w położeniach 2 i 4 jako R_1 i/lub R_2 proste lub rozgałęzione nasycone rodniki alkoksylowe, alkiloaminowe lub dwualkiloaminowe. W wyżej wymienionych grupach rodnikami węglowodorowymi są np. rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, III-rzęd. butylowy, II-rzęd. butylowy, amyloxyloxy, oktyloxy i nonyloxy. Jak wspomniano wyżej, całkowita liczba atomów węgla w rodnikach R_1 i R_2 powinna wynosić 3—11. Szczególnie aktywne związki otrzymuje się gdy R_1 i R_2 oznaczają grupę propoksylową, izopropoksylową, butoksylową, II-rzęd. butoksylową, III-rzęd. butoksylową, amyloksylową, propyloaminową, izopropyloaminową, butyloaminową, II-rzęd. butyloaminową, III-rzęd. butyloaminową, amyloaminową, metyloaminową, dwuetyloaminową, metylopropyloaminową, etylopropyloaminową, dwupropyloaminową, pirolidynową i piperydynową, przy czym całkowita liczba atomów węgla w R_1 i R_2 wynosi 5—9. Grupy R_3 i R_4 oznaczają korzystnie atom wodoru, rodnik metylowy, etylowy i izopropylowy lub butylo-

wy. Związki, w których R_3 i/lub R_4 oznaczają atom wodoru, mogą być użyte jako produkty pośrednie do otrzymania produktów końcowych, w których R_3 i R_4 są rodnikami alkilowymi. Reakcję tę prowadzi się w znany sposób, podstawiając atom wodoru związany z zasadowym atomem azotu rodnikiem alkilowym np. przy użyciu halogenku alkilowego, siarczany dwualkilowego lub sulfaniani alkilowego.

Podstawianie atomów wodoru można ponadto wykonać metodą redukującego alkilowania przy użyciu np. formaldehydu, aldehydu octowego, aldehydu masłowego lub acetonu. Grupy R_3 i R_4 korzystnie tworzą wraz z atomem azotu w łańcuchu bocznym rodnik dwuetyloaminowy, morfolinowy lub pirolidynowy.

Związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się przez kondensację związku o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza atom chloru, rodnik alkiloaminowy, dwualkiloaminowy, pirolidynowy, piperydynowy lub morfolinowy, zaś R_2 rodnik alkiloaminowy, dwualkiloaminowy, pirolidynowy, piperydynowy i morfolinowy, z solą metalu alkalicznego alkoholu o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 , R_4 i Alk mają znaczenie jak we wzorze 1. Związki o wzorze 1 można również otrzymać przez kondensację triazyny o wzorze 2 ze związkiem o wzorze 4, w którym R_3 , R_4 i Alk mają znaczenie jak podano przy wzorze 1, zaś X oznacza grupę NH lub atom azotu z podstawionym przy nim niższym rodnikiem alkilowym.

Związki o ogólnym wzorze 1 można także otrzymać przez kondensację triazyny o wzorze 5, w którym R_3 , R_4 i Alk mają znaczenie jak podano przy wzorze 1, a X oznacza grupę NH lub atom azotu z podstawionym przy nim niższym rodnikiem alkilowym, z solą metalu alkalicznego odpowiedniego alkanolu lub z alkiloaminą, dwualkiloaminą lub z pirolidyną, piperydyną lub morfoliną. Kondensację można prowadzić albo przez podstawienie obydwu atomów chloru w związku o wzorze 5 równocześnie, przy czym otrzymuje się związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są identyczne lub też przez podstawienie tylko jednego atomu chloru przy pomocy jednego z wyżej wymienionych reagentów uzyskując przy tym związek o wzorze 1, w którym R_1 oznacza chlor. Produkt tej ostatniej reakcji można poddawać dalszym reakcjom z reagentem innym od użytego poprzednio i uzyskać w ten sposób produkt końcowy, w którym R_1 jest rodnikiem alkoksylowym, alkiloaminowym, dwualkiloaminowym, pirolidynowym, piperydynowym lub morfolinowym.

Substancje wyjściowe stosowane w powyższych procesach są znane, względnie mogą być otrzymane znanymi metodami.

Nowe triazyny otrzymane sposobem według wynalazku wykazują wyraźny charakter zasadowy. Z kwasami organicznymi i nieorganicznymi tworzą sole. Wolne zasady można przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami na drodze reakcji triazyn z odpowiednim kwasem w środowisku rozpuszczalnika. Odpowiednimi kwasami są np. kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy, fosforowy, mlekowy, winowy, kwasy alkilosulfonowe, arylosulfo-

nowe, kwas kamforowy, migdałowy, cytrynowy i malonowy.

W ten sposób powstają odpowiednie chlorowcowodorki, siarczany, fosforany, mleczały, winiany, alkilosulfoniany, arylosulfoniany, kamforany, migdałany, cytryniany i maloniany.

Nowe triazyny i ich sole addycyjne z kwasami posiadają ciekawe właściwości farmakologiczne, które czynią z nich wartościowe środki terapeutyczne. Zmniejszają one apetyt i wobec tego mogą być stosowane jako środki zmniejszające łaknienie. Nowe związki wykazują pod tym względem bardzo wyraźną aktywność. W przeciwieństwie do dotychczas znanych środków zmniejszających łaknienie, związki otrzymane według wynalazku nie wykazują zasadniczo działań ubocznych. Zbadano szereg związków o wzorze 1, ze względu na ich toksyczność i działanie zmniejszające łaknienie. Badania pierwszego rodzaju przeprowadzono na myszach badania drugiego rodzaju — na świnkach morskich.

Zdolność zmniejszania łaknienia badano metodą K. Buchera (Helvetica Physiologica et Pharmacologica Acta 17 334 (1959). Wyniki uzyskane z tych badań zamieszczono w tablicy. Jako wzorca użyto amfetaminy (1-fenyl-2-aminopropanu); wartości uzyskane z amfetaminą podano na dole tablicy w celu porównania. Z przytoczonej tablicy wynika, że nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku działają jako środki zmniejszające łaknienie nawet w bardzo małych dawkach; ponadto są one względnie nietoksyczne. Współczynnik terapeutyczny tj. iloraz dawki śmiertelnej w 50% przypadków (LD_{50}) do dawki skutecznej w 50% przypadków jest szczególnie wysoki i znacznie wyższy niż odpowiedni iloraz dla amfetaminy, która jest dzisiaj powszechnie stosowanym środkiem zmniejszającym łaknienie. Oprócz swego działania zmniejszającego łaknienie, amfetamina wykazuje wadę równoczesnego pobudzania centralnego systemu nerwowego. Ten ostatni efekt zasadniczo nie występuje w przypadku stosowania związków otrzymanych sposobem według wynalazku.

Tablica

Przykład Nr	LD_{50} (myszy) g/kg	Zmniejszenie łaknienia (świnki morskie) g/kg	Współczynnik terapeutyczny
6	0,180	0,0003	600
8	1,000	0,0005	2000
12	0,080	0,0005	160
13	0,450	0,015	30
17	0,500	0,005	100
22	0,700	0,010	70
23	0,500	0,010	50
24	0,250	0,005	50
26	0,150	0,005	30
Amfetamina	0,025	0,003	9

Nowe związki mogą być podawane jako takie lub w postaci eliksirów, tabletek, tabletek o przedłużonym działaniu, pigułek, kapsułek, perełek lub drażetek. Aczkolwiek podawanie doustne stanowi korzystny sposób stosowania, to jednak nowe związki mogą być również podawane doodbytniczo

lub podskórnice. Dorośli mogą przyjmować 10–100 miligramów nowych związków dziennie w dawkach po około 3–30 mg, korzystnie na 30–60 minut przed posiłkiem.

Ze związków otrzymanych sposobem według wynalazku można wytwarzać preparaty farmaceutyczne obniżające łaknienie, dla użytku pacjentów cierpiących na nadwagę, w celu odchudzenia.

Preparaty zmniejszające łaknienie zawierają co najmniej jeden czynny związek otrzymany sposobem według wynalazku. Preparaty te można wytwarzać znanymi metodami. Aktywne związki lub ich sole można np. domieszać w sposób ogólnie przyjęty do organicznych lub nieorganicznych farmaceutycznych nośników, stosowanych do użycia dojelitowego lub pozajelitowego. Substancjami, które mogą być użyte jako nośniki są korzystnie te substancje, które nie reagują z nowymi związkami tzn. takie jak woda, żelatyna, laktoza, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohol benzylowy, guma, glikol propylenowy, glikole polialkilenowe, wazelina oraz inne.

Te farmaceutyczne preparaty mogą być stosowane w formie tabletek, tabletek o przedłużonym działaniu, proszków, drażetek, perełek, kapsulek, korzystnie w formie dawki jednostkowej lub w postaci ciekłej tzn. w formie roztworów, zawiesin lub emulsji. W razie potrzeby preparaty te mogą być sterylizowane i/lub zawierać takie dodatki jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, jak również sole lub bufony dla nadania preparatom ciekłym izotoniczności. Mogą one zawierać również inne, terapeutycznie czynne substancje takie jak witaminy i pierwiastki śladowe. Związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą być również dodawane do pożywienia ludzkiego lub do karmy zwierząt. Wynalazek ilustrują bardziej szczegółowo poniższe przykłady, w których stosunek części wagowych do części objętościowych wyrażono w gramach na mililitr.

Przykład I. Sód w ilości 1,5 części wagowej rozpuszcza się w 40 częściach objętościowych 2-dwuetyloaminoetanolu z ogrzewaniem i bez dostępu wilgoci. Roztwór schładza się do temperatury około 10–20°C i dodaje się 12,85 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny. Łagodnie egzotermiczną reakcję doprowadza się do końca przez ogrzewanie mieszaniny w ciągu około 1 godziny do temperatury 130°C. Po schłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury 10–20°C nastawia się pH do wartości 2–3 przez dodanie 4n kwasu solnego. Temperaturę utrzymuje się poniżej 20°C przez dodawanie lodu. Z otrzymanego wodnego roztworu usuwa się drobne zanieczyszczenia przez ekstrakcję eterem, po czym nastawia się pH na wartość 7–8 przy użyciu roztworu wodorotlenku potasu. Dodaje się 10 części wagowych węglanu potasu i mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się chloroformem dla uzyskania chloroformowego roztworu otrzymanej pochodnej 1,3,5-triazyny.

Roztwór ten odbarwia się węglem aktywnym i odpędza rozpuszczalnik pod próżnią. Pozostałość destyluje się w warunkach wysokiej próżni, otrzymując przy tym 15,1 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-(2'-dwuetyloaminoetoksy)-1,3,5-triazy-

ny w formie bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 140°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg, współczynnik załamania $n_D^{20} = 1,5061$. Otrzymany nowy związek jest łatwo rozpuszczalny w benzenie, eterze, chlorku metylenu i metanolu. Nie rozpuszcza się w wodzie i ma własności zasadowe. Łączy się z kwasem solnym i tworzy chlorowodorek. Dla otrzymania chlorowodoru należy zmieszać 1 część wagową powyższej zasady z 10 częściami wagowymi wody zawierającej 1,4–1,5 mola chlorowodoru na 1 mol zasady triazynowej.

Przykład II. 0,92 części wagowej sodu rozpuszcza się w 50 częściach objętościowych 2-dwuetyloaminoetanolu bez dostępu wilgoci. Otrzymany roztwór schładza się do temperatury 20°C i dodaje się 8,1 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu około 2 godzin na łaźni parowej, a następnie schładza się do temperatury pokojowej (około 20–30°C) i przy ustawicznym chłodzeniu zewnętrznym nastawia się pH na 2 przy pomocy 1n kwasu solnego. Otrzymany roztwór nasycy się siarczanem amonowym i ekstrahuje trzykrotnie 100 częściami objętościowymi chloroformu. Po odparowaniu chloroformu pod próżnią otrzymuje się 9 części wagowych olejistej pozostałości, która krystalizuje w czasie stania. Rekrystalizacja z benzenu zawierającego niewielkie ilości gazoliny i z octanu etylu daje bezbarwny chlorowodorek 2,4-bis-dwuetyloamino-6-(2'-dwuetyloaminoetoksy)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 145°C. Wolną zasadę w postaci bezbarwnego oleju można otrzymać przez dodanie wodorotlenku sodu do wodnego roztworu chlorowodoru.

Przykład III. Do roztworu metylanu sodu (otrzymanego z 1,15 części wagowych sodu i 40 części objętościowych metanolu), dodaje się 40 części objętościowych oczyszczonej etanoloaminy. Metanol usuwa się całkowicie przez odparowanie pod próżnią, a następnie dodaje się benzen i powtarza odparowanie pod próżnią. Po schłodzeniu roztworu do temperatury 20°C dodaje się 13,6 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny i mieszaninę ogrzewa się. W temperaturze około 80°C wytrąca się chlorek sodu. Mieszaninę ogrzewa się dalej aż do około 140°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu około 2 godzin. Otrzymuje się 12,5 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-(2'-aminoetoksy)-1,3,5-triazyny w postaci bardzo lepkiego bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 153°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg, który krystalizuje w czasie stania. Substancja krystaliczna topi się w temperaturze 71–73°C.

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie I, poddaje się reakcji 1,15 części wagowych sodu, 40 części objętościowych 2-dwuetyloaminoetanolu i 13,60 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny i uzyskuje się 13,5 części wagowych bezbarwnego oleju, który zawiera 2,4-bis-dwuetyloamino-6-(2'-dwuetyloaminoetoksy)1,3,5-triazynę o temperaturze wrzenia 133°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg i współczynnikiem załamania $n_D^{20} = 1,5091$.

Przykład V. Do roztworu 1,15 części wagowych sodu w 40 częściach objętościowych 1-dwuetyloaminopropanolu-2 dodaje się w temperaturze pokojowej 15 części wagowych 2-heksyloamino-4-dwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 150°C na łaźni olejowej bez dostępu wilgoci. Produkt wyodrębnia się metodą analogiczną do opisanej w przykładzie I. Otrzymuje się 17 części wagowych jasno-żółtego oleju, który po destylacji w wysokiej próżni daje czystą 2-heksyloamino-4-dwuetyloamino-6-(1'-metylo-2'-dwuetyloaminoetoksy)-1,3,5-triazynę o temperaturze wrzenia 174°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg i $n_D^{20} = 1,5025$. użytą w powyższym przykładzie jako materiał wyjściowy 2-heksyloamino-4-dwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazynę otrzymuje się w następujący sposób: 11 części wagowych 2-dwuetyloamino-4,6-dwuchloro-1,3,5-triazyny i 20 części objętościowych acetonu dodaje się powoli z ustawicznym mieszaniem do roztworu 10,1 części wagowych heksyloaminy w 20 częściach objętościowych acetonu. Temperaturę wewnętrznego naczynia podnosi się do 45°C, po czym wkrótce powstaje klarowny roztwór. Roztwór ten utrzymuje się w temperaturze 40°C przez dalszych 30 minut, po czym w zasadzie cały aceton oddestylowuje się pod próżnią. Dodaje się 100 części objętościowych wody i otrzymany szlam sączy się. Osad na filtrze przemywa się wodą i suszy pod próżnią w temperaturze 70°C. Otrzymuje się 14,1 części wagowych prawie czystej 2-heksyloamino-4-dwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny. Po rekryształizacji z etanolu produkt topi się w temperaturze 108°C.

Przykład VI. Analogicznie jak w przykładzie I, poddaje się reakcji 1,15 części wagowych sodu, 40 części objętościowych N-hydroksyetylopirolidyny i 13,6 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny i otrzymuje się 14,1 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-(2'-pirolidyl-1"-etoksy)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 173°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg i $n_D^{20} = 1,5210$.

Przykład VII. Postępując jak w przykładzie I, poddaje się reakcji 1,15 części wagowych sodu, 40 części objętościowych N-hydroksyetylopiperydyny i 13,6 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny i uzyskuje się 13,5 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-(2'-piperydyn-1"-etoksy)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 170°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg i $n_D^{20} = 1,5212$.

Przykład VIII. Analogicznie jak w przykładzie I, poddaje się reakcji 1,15 części wagowych sodu, 40 części objętościowych N-hydroksyetylomorfoliny i 13,6 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny i uzyskuje się 14,4 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-(2'-morfolinylo-4"-etoksy)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 179°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg i $n_D^{20} = 1,5222$. Zasadę tę można przeprowadzić w chlorowodorek następująco: 1 mol 2,4-bis-dwuetyloamino-6-(2'-morfolinylo-4"-etoksy)-1,3,5-triazyny rozpuszcza się w 1n kwasie solnym (1 mol HCl) z łagodnym ogrzewaniem. Otrzymany w ten sposób roztwór wykazuje pH =

= 4,03 w temperaturze 20°C. Roztwór odparowuje się w temperaturze 50°C pod próżnią do suchości. Pozostałość proszkuje się i suszy pod próżnią nad pięciotlenkiem fosforu i otrzymuje się chlorowodorek w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 138—140°C.

Przykład IX. Postępując jak w przykładzie I, poddaje się reakcji 1,15 części wagowych sodu, 40 części objętościowych 3-dwumetyloaminopropanolu i 13,6 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny i otrzymuje się 12,8 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-(3'-dwumetyloaminopropoksy)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 142°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg i $n_D^{20} = 1,5082$.

Przykład X. Analogicznie jak przykładzie I, poddaje się reakcji 1,15 części wagowych sodu, 40 części objętościowych 3-dwuetyloaminopropanolu i 13,6 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny i otrzymuje się 13,7 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-(3'-dwuetyloaminopropoksy)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 170°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg i $n_D^{20} = 1,5042$.

Przykład XI. Analogicznie jak w przykładzie I, poddaje się reakcji 1,15 części wagowych sodu, 40 części objętościowych 1-metylo-4-hydroksypiperidyny i 13,6 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny i uzyskuje się 13,8 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-(1'-metylopiperydylo-4'-oksy)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 171°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5245$.

Przykład XII. Analogicznie jak w przykładzie I, poddaje się reakcji 1,15 części wagowych sodu, 40 części objętościowych 2-dwuetyloaminoetanolu i 12,7 części wagowych 2,4-bis-butyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny i otrzymuje się 12,7 części wagowych 2,4-bis-butyloamino-6-(2'-dwuetyloaminoetoksy)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 175°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5150$.

Przykład XIII. Do 10,1 części wagowych 2,4-bis-dwumetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny dodaje się 30 części wagowych etylenodwuaminy. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu około 14 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie schładza się do temperatury 20°C. Mieszaninę rozdziela się na drodze ekstrakcji pomiędzy benzen i wodny roztwór węglańu potasu (około 36 części wagowych węglańu potasu na 100 części wagowych wody). Po wysuszeniu warstwy benzenowej nad siarczanem sodu i odparowaniu otrzymuje się 10,8 części wagowych surowej 2,4-bis-dwumetyloamino-6-(2'-aminoetyloamino)-1,3,5-triazyny w postaci białych kryształów. Produkt ten oczyszcza się przez traktowanie zimnym etanolem, odsączenie i odparowanie przesącza. Otrzymaną 2,4-bis-dwumetyloamino-6-(2'-aminoetyloamino)-1,3,5-triazynę, która sublimuje w warunkach wysokiej próżni, można przekryształizować z benzenu i otrzymać w ten sposób bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 90°C. Pierwszorzędową grupę aminową można przeprowadzić w grupę dwume-

tyloaminową przez metylowanie formaldehydem i kwasem mrówkowym według metody Eschweilera-Clarke'a (por. Ber. 38, 880/1905); Journ. of Am. Chem. Soc. 55, 4571 (1933) i otrzymać 2,4-bis-dwumetyloamino-6-(2'-dwumetyloaminoetyloamino)-1,3,5-triazynę.

Przykład XIV. 10,1 części wagowych 2,4-bis-dwumetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny, 12,8 części wagowych 2-dwuetyloaminoetyloaminy i 40 części objętościowych bezwodnego ksyleny ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 22 godzin bez dostępu wilgoci. Następnie mieszaninę schładza się do temperatury około 20°C i ekstrahuje wodnym roztworem węgla potasu (około 36 części wagowych węgla potasu na 100 części wagowych wody). Po wysuszeniu mieszaniny nad bezwodnym siarczanem sodu oddestylowuje się ksylen, a pozostałość destyluje się pod wysoką próżnią i otrzymuje 9,1 części wagowych 2,4-bis-dwumetyloamino-6-(2'-dwuetyloaminoetyloamino)-1,3,5-triazyny o temperaturze wrzenia 140°C pod ciśnieniem 0,02 mm Hg. Produkt ma postać bezbarwnego oleju, który krystalizuje podczas stania. Temperatura topnienia stałego produktu wynosi 50°C.

Przykład XV. Postępując jak w przykładzie XIV, poddaje się reakcji 10,1 części wagowych 2,4-bis-dwumetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny i 14,3 części wagowych 3-dwuetyloaminopropylaminy w 40 częściach objętościowych bezwodnego ksyleny i otrzymuje się 10,2 części wagowych 2,4-bis-dwumetyloamino-6-(3'-dwuetyloaminopropylamino)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 140°C przy 0,01 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5322$.

Przykład XVI. 6,1 części wagowych 2,4-bis-dwumetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny, 7,5 części wagowych N-metylopiperazyny i 30 części objętościowych toluenu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 14 godzin bez dostępu wilgoci. Po schłodzeniu mieszaniny do temperatury około 20°C nastawia się pH na 2—3 przez dodanie 2n kwasu solnego. Następnie dodaje się 30 części objętościowych toluenu; mieszaninę wstrząsa się po czym odstawia się ją dla rozwarstwienia się na dwie fazy. Fazę wodną traktuje się węglem aktywnym i alkalizuje 2n wodorotlenkiem sodu, przy czym wytrącają się białe kryształy 2,4-bis-dwumetyloamino-6-(1'-metylopiperazylo-4')-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 80°C w ilości 6,8 części wagowych. Przez sublimację w wysokiej próżni można podwyższyć punkt topnienia produktu do temperatury 81°C.

Przykład XVII. Analogicznie jak w przykładzie XIV, poddaje się reakcji 12,9 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny i 9,7 części wagowych 2-dwumetyloaminoetyloaminy w 40 częściach objętościowych bezwodnego ksyleny i otrzymuje się 11,6 części wagowych, 2,4-bis-dwuetyloamino-6-(2'-dwumetyloaminoetyloamino)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 145°C przy ciśnieniu 0,01 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5239$.

Przykład XVIII. W sposób analogiczny jak

w przykładzie XIV, poddaje się reakcji 12,9 części wagowych 2,4-bisdwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny i 12,8 części wagowych 2-dwuetyloaminoetyloaminy w 40 częściach objętościowych bezwodnego ksyleny i uzyskuje się 13,6 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-(2'-dwuetyloaminoetyloamino)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 151°C przy 0,01 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5200$.

Przykład XIX. Analogicznie jak w przykładzie XIV, poddaje się reakcji 10,3 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny i 11,5 części wagowych 3-dwuetyloaminopropylaminy w 40 częściach objętościowych bezwodnego ksyleny i otrzymuje się 10,9 części wagowych 2,4-bis-dwuetyloamino-6-(3'-dwuetyloaminopropylamino)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 150°C przy 0,01 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5277$.

Przykład XX. W reakcji 12,9 części wagowych 2,4-bis-butylamino-6-chloro-1,3,5-triazyny z 12,8 częściami wagowymi 2-dwuetyloaminoetyloaminy w 40 częściach objętościowych bezwodnego ksyleny, prowadzonej w sposób opisany w przykładzie XIV, otrzymuje się 13,8 części wagowych 2,4-bis-butylamino-6-(2'-dwuetyloaminoetyloamino)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 188°C przy 0,01 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5292$.

Przykład XXI. Analogicznie jak w przykładzie XIV, poddaje się reakcji 10,3 części wagowych 2,4-bis-butylamino-6-chloro-1,3,5-triazyny i 11,5 części wagowych 3-dwuetyloaminopropylaminy w 40 częściach objętościowych bezwodnego ksyleny i otrzymuje się 9,8 części wagowych 2,4-bis-butylamino-6-(3'-dwuetyloaminopropylamino)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 196°C przy 0,01 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5274$.

Przykład XXII. Analogicznie jak w przykładzie XIV, poddaje się reakcji 8,4 części wagowych 2,4-bis-piperidyno-6-chloro-1,3,5-triazyny i 8,6 części wagowych 3-dwuetyloaminopropylaminy w 40 częściach objętościowych bezwodnego ksyleny i otrzymuje się 9,6 części wagowych 2,4-bis-piperidyno-6-(3'-dwuetyloaminopropylamino)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnego lepkiego oleju wrzącego w temperaturze 205°C przy 0,01 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5532$.

Przykład XXIII. Analogicznie jak w przykładzie XIV, poddaje się reakcji 8,6 części wagowych 2,4-bis-morfolino-6-chloro-1,3,5-triazyny i 8,6 części wagowych 3-dwuetyloaminopropylaminy w 30 częściach objętościowych bezwodnego ksyleny i otrzymuje się 9,2 części wagowych, 2,4-bis-morfolino-6-(3'-dwuetyloaminopropylamino)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 195°C przy 0,01 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5531$.

Przykład XXIV. Do 1,38 części wagowych sodu rozpuszczonego w 30 częściach objętościowych absolutnego butanolu dodaje się 6,0 części wagowych chlorowodoru 2,4-dwuchloro-6-(2'-dwuetyloaminoetyloamino)-1,3,5-triazyny o temperaturze

topnienia 200°C). Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, przy czym tworzy się biały osad. Produkt odzyskuje się i oczyszcza jak podano w przykładzie I. Otrzymuje się 5,6 części wagowych bezbarwnego oleju, 2,4-bis-butoksy-6-(2'-dwuetyloaminoetyloamino)-1,3,5-triazyny o temperaturze wrzenia 160°C przy 0,01 mm Hg, $n_D^{20} = 1,4975$.

Przykład XXV. Do mieszaniny 9 części wagowych 2,4-dwuchloro-6-(2'-dwuetyloaminoetyloamino)-1,3,5-triazyny w postaci chlorowodoru i 50 części objętościowych acetonu dodaje się z ustawicznym mieszaniem w ciągu 10 minut mieszaninę 4,4 części wagowych dwuetyloaminy i 20 części objętościowych acetonu, przy czym temperatura podnosi się do 27°C. Bezbarwny roztwór miesza się w ciągu godziny w temperaturze 30°C, a następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik. Białą krystaliczną pozostałość rozpuszcza się w 1n kwasie solnym. Drobne zanieczyszczenia usuwa się przez ekstrakcję eterem. Następnie w czasie chłodzenia dodaje się wodorotlenek potasu w celu nastawienia pH na około 7. Po dodaniu wodnego roztworu węglanu potasu wytrącają się białe kryształy stanowiące czystą 2-chloro-4-dwuetyloamino-6-(2'-dwuetyloaminoetyloamino)-1,3,5-triazynę. Produkt ten topi się w temperaturze 105°C. Po rekrytalizacji z alkoholu temperatura topnienia podnosi się do 106°C.

Przykład XXVI. Do 0,23 części wagowych sodu rozpuszczonego w 20 częściach objętościowych absolutnego butanolu dodaje się 3,0 części wagowe 2-chloro-4-dwuetyloamino-6-(2'-dwuetyloaminoetyloamino)-1,3,5-triazyny. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin bez dostępu wilgoci. Wytrąca się przy tym biały osad. Po schłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury 20°C dodaje się 4n kwas solny dla nastawienia pH na wartość 2—3. Niewielkie zanieczyszczenia usuwa się z otrzymanej mieszaniny przez ekstrakcję eterem. Następnie wprowadza się roztwór wodorotlenku potasu dla podwyższenia pH do około 7—8. Dodaje się 50 części objętościowych 1n węglanu potasu i wydzieloną zasadę triazynową ekstrahuje się chloroformem. Roztwór chloroformowy odbarwia się węglem aktywnym, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje w próżni. Otrzymuje się 3,1 części wagowych 2-butoksy-4-dwuetyloamino-6-(2'-dwuetyloaminoetyloamino)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnego oleju, który krystalizuje przy odstawieniu na około 1 godzinę w temperaturze 20°C. Kryształy topią się w 77—78°C. Po rekrytalizacji z metanolu temperatura topnienia wynosi 78°C.

Przykład XXVII. 5,0 części wagowych 2-izopropioloamino-4-dwuetyloamino-6-chloro-1,3,5-triazyny ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 5,8 częściami wagowymi N,N-dwumetylo-N'-etyloetylenodwuaminy w 20 częściach objętościowych ksylenu w ciągu 17 godzin bez dostępu wilgoci. Mieszaninę schładza się do temperatury pokojowej i rozdziela się przez ekstrakcję pomiędzy toluen i nasycony roztwór węglanu sodu. Warstwę toluenową suszy się nad bezwodnym siarczanem

sodu i odbarwia węglem aktywnym. Po odparowaniu roztworu w próżni otrzymuje się 7,1 części wagowych jasno-żółtego oleju wrzącego w temperaturze 130°C przy 0,02 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5222$. Produkt ten stanowi czystą 2-izopropioloamino-4-dwuetyloamino-6-[etylo-(2'-dwumetyloaminoetylo)-amino]-1,3,5-triazynę.

Przykład XXVIII. Do 1,15 części wagowych sodu rozpuszczonego w 20 częściach objętościowych metanolu dodaje się bez dostępu wilgoci 15 części wagowych 2-chloro-4-dwuetyloamino-6-(2'-dwuetyloaminoetyloamino)-1,3,5-triazyny i 50 części objętościowych III-rzęd. alkoholu amyłowego. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni olejowej w temperaturze 120°C w ciągu 2 godzin i odparowuje się nadmiar metanolu. Mieszaninę przerabia się jak opisano w przykładzie I i otrzymuje się 14,5 części wagowych 2-metoksy-4-dwuetyloamino-6-(2'-dwuetyloaminoetyloamino)-1,3,5-triazyny w postaci bezbarwnych kryształów, które po przekrytalizowaniu z mieszaniny metanol-woda w stosunku 2:1 topią się w temperaturze 67°C.

Przykład XXIX. 11,25 części wagowych 2,4-bis-dwumetyloamino-6-(2'-aminoetyloamino)-1,3,5-triazyny (por. przykład XIII) 4 części wagowe acetonu, 0,2 części wagowe tlenku platyny i 50 części objętościowych etanolu miesza się w autoklawie ze stali chromoniklowej w atmosferze wodoru pod ciśnieniem 50 atmosfer. Następnie mieszaninę ogrzewa się powoli do temperatury około 50—60°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 4 godzin. Po schłodzeniu usuwa się części nierozpuszczone przez odsączenie z ziemią okrzemkową, a następnie przesącz odparowuje się i otrzymuje się 11,5 części wagowych pozostałości, która zawiera surową 2,4-bis-dwumetyloamino-6-(2'-izopropioloaminoetyloamino)-1,3,5-triazynę. Związek ten można przedestylować pod wysoką próżnią i uzyskać substancję wrzącą w temperaturze 140°C przy 0,02 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5405$; jest to bezbarwny olej, który podczas stania krystalizuje samorzutnie; temperatura topnienia 51°C.

Przykład XXX. Receptura na sporządzenie 10 000 drażetek (250 miligramów), z których każda zawiera 10 mg chlorowodoru 2,4-bis-dwuetyloamino-6-(2'-morfolinyl-4"-etoksy)-1,3,5-triazyny (opisanej w przykładzie VIII) jest następująca:

Pochodna 1,3,5-triazyny	100 g
Cukier mlekowy	630 g
Skrobia (wypełniacz i środek rozkruszający)	580 g
Talk	70 g
Stearynian wapnia	15 g
Roztwór żelatyny (1,5 funta/galon)	0,18 g/cm ³
Substancje granuluje się i prasuje, tworząc 10 000 pigułek, z których każda zawiera 10 mg pochodnej 1,3,5-triazyny. Pigułki oblewa się syropem sporządzonym z cukru, węglanu wapnia i niewielkiej ilości gumy arabskiej i żelatyny. Po wysuszeniu każda drażetka waży 240 mg.	

Przykład XXXI. Jedną część wagową 2,4-bis-dwuetyloamino-6-(2'-pirolidyl-1"-etoksy)-1,3,5-triazyny (opisanej w przykładzie VI) rozpuszcza

się w 8—14 częściach objętościowych glikolu polietylenowego 400 i jednej części objętościowej glikolu propylenowego. Roztworem tym napełnia się perełki żelatynowe w ten sposób, że po zatopieniu każda perełka zawiera 5 mg pochodnej 1,3,5-triazyny.

Przykład XXXII. Następującą recepturę można zastosować do sporządzania kapsulek, z których każda zawiera 75 mg 2-butoksy-4-dwuetyloamino-6-(2'-dwuetyloaminoetyloamino)-1,3,5-triazyny (opisanej w przykładzie XXVI):

2-Butoksy-4-dwuetyloamino-6-(2'-dwuetyloaminoetyloamino)-1,3,5-triazyna	100 g
Kaolin	50 g
Sacharoza	150 g
Masa napełnienia	225 mg.

Kapsułki mogą być zatopione i zmyte po zewnętrznej stronie czterochlorkiem węgla dla usunięcia wszelkich śladów substancji aktywnej.

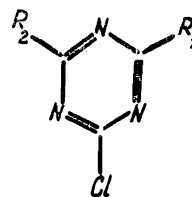
Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania nowych 1,3,5-triazyn o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom chloru, rodnik alkoksylowy, alkiloaminowy, dwualkiloaminowy, pirolidynowy, piperydynowy lub morfolinowy, R_2 rodnik alkoksylowy, alkiloaminowy, dwualkiloaminowy, pirolidynowy, piperydynowy lub morfolinowy, przy czym suma atomów węgla w grupach R_1 i R_2 wynosi 3—11, X oznacza atom tlenu, grupę NH, lub atom azotu z podstawionym przy nim niższym rodnikiem alkilowym, z tym, że w przy-

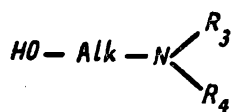
padku gdy X oznacza atom tlenu, R_1 i R_2 nie mogą oznaczać rodnika alkoksylowego, Alk oznacza niższy, prosty lub rozgałęziony łańcuch alkilenowy, zawierający co najmniej dwa atomy węgla oddzielające grupę X od atomu azotu w łańcuchu bocznym, a R_3 i R_4 oznaczają atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, przy czym R_3 może tworzyć pierścień z R_4 i Alk lub także z X w przypadku, gdy X oznacza grupę NH, znamienny tym, że związek o wzorze 2, w którym R_1 oznacza atom chloru, grupę alkiloaminową, dwualkiloaminową, pirolidynową, piperydynową lub morfolinową, R_2 grupę alkiloaminową, dwualkiloaminową, pirolidynową, piperydynową lub morfolinową kondensuje się z solą metalu alkalicznego alkoholu o wzorze 3, w którym Alk, R_3 i R_4 posiadają znaczenie wyżej podane, lub ze związkiem o wzorze 4, w którym Alk, R_3 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, a X oznacza grupę NH lub atom azotu z podstawionym przy nim niższym rodnikiem alkilowym, albo też triazynę o wzorze 5, w którym Alk, R_3 i R_4 posiadają znaczenie wyżej podane, X oznacza grupę NH lub atom azotu z podstawionym przy nim niższym rodnikiem alkilowym, kondensuje się z solą metalu alkalicznego odpowiedniego alkanolu lub z alkiloaminą, dwualkiloaminą, pirolidyną, piperydyną lub morfoliną, a w przypadku gdy R_3 i/lub R_4 oznaczają atom wodoru alkiluje się atom azotu z podstawionymi przy nim grupami R_3 i R_4 i otrzymane w ten sposób produkty przeprowadza się ewentualnie w fizjologicznie tolerowane sole addycyjne z kwasami.



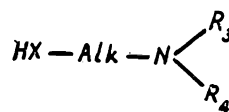
Wzór 1



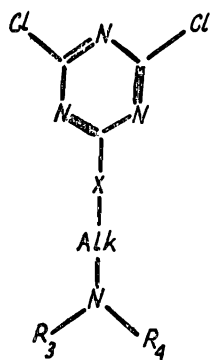
Wzór 2



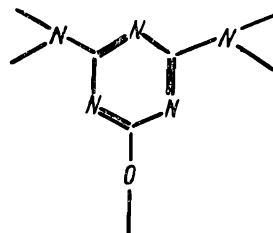
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6