



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 05.VII.1966 (P 115 442)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.VI.1970

Kl. 12 p, 10/05

MKP C 07 d 55/10

UKD

Właściciel patentu: Siegfried Limited, Zofingen (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania podstawionych dwuwodoro-1,2,4-benzotriazyn

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania podstawionych dwuwodoro-1,2,4-benzotriazyn o ogólnym wzorze 1, w którym X^1 i X^2 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub chlorowca, niższy rodnik alkilowy, wolną lub podstawioną grupę aminową albo wolną, alkilowaną lub acylowaną grupę hydroksylową, Y oznacza niższy rodnik alkilowy, aryłowy, grupę alkilomerkapto, wolną lub podstawioną grupę aminową albo wolną, alkilowaną lub acylowaną grupę hydroksylową, a Z^1 i Z^2 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik acylowy albo oba podstawniki Z^1 i Z^2 razem oznaczają dwuacyl kwasu dwukarboksylowego, ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, niższym rodnikiem alkenylowym, rodnikiem cykloalkilowym lub aryłowym, przy czym rodniki te są ewentualnie podstawione wolną lub podstawioną grupą aminową albo wolną, alkilowaną lub acylowaną grupą hydroksylową.

Związek o wzorze 1 może występować w postaci izomerycznej o wzorze 1a, w którym Z^1 , Z^2 , X^1 , X^2 i Y mają wyżej podane znaczenie. Ani synteza ani też właściwości chemiczne czy fizyczne znanych dotychczas związków nie umożliwiają odróżnienia budowy o wzorze 1 od budowy o wzorze 1a. W celu uproszczenia, w opisie i w zastrzeżeniach związki te są rozpatrywane jakby miały budowę o wzorze 1.

Sposób według wynalazku polega na tym, że

2 1-tlenek-1,2,4-benzotriazyny o wzorze ogólnym 2, w którym X^1 , X^2 i Y mają wyżej podane znaczenie, traktuje się środkami redukującymi i otrzymany związek o wzorze 1, w którym X^1 , X^2 i Y mają wyżej podane znaczenie, a Z^1 i Z^2 oznaczają atomy wodoru, ewentualnie acyluje się za pomocą funkcjonalnej pochodnej kwasu jednokarboksylowego lub funkcjonalnej pochodnej kwasu dwukarboksylowego, a następnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

10 Związek o wzorze 2 redukuje się na drodze katalitycznego uwodornienia lub za pomocą metali o właściwościach redukujących, takich jak cyna, cynk lub żelazo lub ich soli, na przykład chlorku cynawego lub chlorku żelazawego, albo za pomocą innych środków redukujących. Redukcję prowadzi się w jednym lub w kilku etapach usuwając najpierw atom tlenu w położeniu 1, na przykład przez potraktowanie tróchlorkiem fosforu i następnie uwodorniając wiązanie $-N=N-$.

20 W wyniku redukcji otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym X^1 , X^2 i Y mają wyżej podane znaczenie, a Z^1 i Z^2 oznaczają atomy wodoru. Związkowi tego nie wyosabnia się, lecz działa nań kwasem, w celu wytworzenia soli addycyjnej z kwasem, albo też acyluje się go za pomocą funkcjonalnej pochodnej kwasu jednokarboksylowego lub dwukarboksylowego. Jako funkcjonalne pochodne kwasów stosuje się korzystnie bezwodniki lub chlorki kwasowe, na przykład bezwodnik

kwasy octowego lub chlorek benzoilu, a w przypadku kwasu mrówkowego również sam kwas. Szczególnie korzystne wyniki otrzymuje się przy acylowaniu za pomocą pochodnych kwasu malonowego o wzorze 3, w którym R i R¹ są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, rodnik alkiłowy, cykloalkilowy, aryłowy, wolną lub podstawioną grupę aminową lub wolną, alkiłowaną lub acylowaną grupę wodorotlenową. W przypadku acylowania za pomocą związków o wzorze 3, w którym R oznacza atom wodoru, a R¹ oznacza niższy rodnik alkiłowy, rodnik cykloalkilowy lub fenyłowy, otrzymuje się związki o wzorze 1 rozpuszczalne w alkaliach i mające szczególnie cenne właściwości. Obie fazy procesu, to jest redukcję i wytwarzanie soli addycyjnej lub acylowanie, korzystnie prowadzi się w atmosferze obojętnego gazu, takiego jak azot lub wodór.

W przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym Z¹ i Z² oznaczają grupę acylową i które mają wolną lub jedno- podstawioną grupę aminową w pozycji 3, grupę tę wprowadza się korzystnie dopiero po uwodornieniu i acylowaniu. W tym celu prowadzi się najpierw reakcję 3-chlorowcopochodnej 1-tlenku 1,2,4-benzotriazyny z

merkaptanem alkiłowym, korzystnie z merkaptanem metylowym i następnie uwodornienia i acyluje uzyskany produkt. Otrzymaną w ten sposób 3-alkilomerkapto-1,2-dwuwodoro-1,2,4-benzotriazynę, acylowaną w pozycji 1 i/lub 2, poddaje się następnie reakcji z amoniakiem lub z pierwszorzędową aminą, w celu zastąpienia grupy alkilomerkapto grupą aminową, ewentualnie podstawioną.

Związki o wzorze 1, stosowane doustnie lub pozajelitowo w postaci wolnej lub w postaci soli, wywierają działanie przeciwzapalne, znieczulające i przeciwgorączkowe. W tablicy 1 podano wyniki porównania związków o wzorze 1 ze znanymi lekami przeciwreumatycznymi — fenylobutazonem i salicylanem sodowym — pod względem ich działania hamującego obrzęk łap szczura, wywołany na przykład za pomocą kaolinu (porównaj Arzneimittel — Forschung, 12, 1160 (1962)). W ostatniej kolumnie tablicy wykazano, że wskaźniki terapeutyczne w próbie obrzęku dla wielu związków wytworzonych sposobem, według wynalazku są wyższe od wskaźników terapeutycznych dla fenylobutazonu lub salicylanu sodowego [(Helv. Physiol. Acta 21, 65 (1963) lub Carrageenan, Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)].

Tablica 1

Numer kodowy związku	X ¹ (w nawiasie podano położenie podstawnika)	X ²	Podstawniki we wzorze 1			Doustnie podane jako sól kwasu lub zasady	ED50	DL50*)	DL50/ED50 wskaźnik terapeutyczny
			Y	Z ¹	Z ²				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mo 533	(7)Cl	(7)Cl	NH ₂	H		HCl	145	720	5
Mo 780	H		N(CH ₃) ₂	H		HCl	300	ca 1250	ca 4
Mo 817	(7)Cl		N(CH ₃) ₂	H		HCl	90	ca 450	ca 5
Mo 828	(7)Cl		NHC ₂ H ₅	H		HCl	115	910	8
Mo 815	(7)Cl		OC ₂ H ₇	COCH(C ₄ H ₉)CO		Na ⁺	ca 220	ca 800	ca 4
Mi 73A	[6(N)CH ₃] ₂		N(CH ₃) ₂	COCH(C ₄ H ₉)CO		Na ⁺	70	440	6,3
Mo 855	H		N(CH ₃) ₂	COCH(C ₄ H ₉)CO		Na ⁺	300	> 3500	> 12
Mo 874	(6)Cl		N(CH ₃) ₂	COCH(C ₄ H ₉)CO		Na ⁺	120	700	5,8
Mo 888	(6)Cl		N(CH ₃) ₂	COCH(C ₄ H ₉)CO		Na ⁺	90	610	6,8
Mi 57	(7)CH ₃		N(CH ₃) ₂	COCH(C ₄ H ₉)CO		Na ⁺	70	430	7
Mi 118	(7)CH ₃		N(CH ₃) ₂	COCH(i-C ₃ H ₇)CO		Na ⁺	210	< 1250	< 6
Mi 85	(7)CH ₃		N(CH ₃) ₂	COCH(C ₅ H ₇)CO		Na ⁺	100	1350	13,5
Mi 63	(6)CH ₃		N(CH ₃) ₂	COCH(C ₄ H ₉)CO		Na ⁺	55	520	9,5
Mo 909	H		SCH ₃	COCH(C ₄ H ₉)CO		Na ⁺	ca 90	ca 575	ca 6,4
Mo 926	(7)CH ₃		SCH ₃	COCH(C ₄ H ₉)CO		Na ⁺	160	640	4
Mo 924	H		SC ₄ H ₉ (n)	COCH(C ₄ H ₉)CO		Na ⁺	190		
Mo 923	H		NH ₂	COCH(C ₄ H ₉)CO		Na ⁺	120	ca 1400	11,5
Mo 939	(6)CH ₃	NH ₂	COCH(C ₄ H ₉)CO		Na ⁺	105	560	5	
Fenylobutazon							130	730	6
Salicylan sodowy							600	1600	2,7

*) po 8 dniach obserwacji.

W tablicy 2 wykazano, że związki otrzymane sposobem według wynalazku przy stosowaniu doustnym wywierają silniejsze działanie przeciwgorączkowe w przypadku gorączki wywołanej przez

drożdże u szczurów i silniejsze działanie znieczulające (próba z fenylochinonem Siegmund'a) aniżeli fenylobutazon lub salicylan sodowy.

Tablica 2

Związek	Próba z fenylochinonem*) Efekt znieczulający E D 50 mg/kg		Próba z gorączką wywołaną przez drożdże**) efekt przeciw- gorączkowy doustnej dawki 250 mg/kg średnie obniżenie tempe- ratURY w ciągu 6 godzin w °C
	doustnie	podskórnie	
Mo 533	42	9	2,6
Mo 780	ca 100	75	0,7 (100 mg/kg)
Mo 799			4,0
Mo 813	50	50	
fenylobutazon	203	49	1,3
salicylan sodowy	580	475	2,0

*) Dootrzewnowe wstrzyknięcie 0,025% roztworu fenylochinonu zawierającego 5% alkoholu (0,1 ml na 10 g wagi szczura) w 30 minut po podaniu badanej substancji. Typowe skręcanie się z bólu

obserwowano na 5 zwierzętach w ciągu 20 minut i porównywano ze zwierzętami nieleczonymi.

**) Wstrzyknięcie domięśniowe 15% zawiesiny z drożdży (1 ml/100 g ciężaru ciała).

W Brit. J. Pharmacol. 15, 601 (1966) Collier i Shorley opisali charakterystyczne antagonistyczne działanie wywierane na skurcz oskrzeli u świń morskich przez substancje typu fenylobutazonu i aminopiryny. Stwierdzono, że w tej próbie 2,6 mg związku Mi 85 (patrz tablica 1) daje taki skutek jak 3,1 mg fenylobutazonu.

Ze względu na niepożądane działanie uboczne przeprowadzono następujące porównania między związkiem Mi 85 a fenylobutazonem:

- 100 mg/kg fenylobutazonu podane szczurom dwukrotnie w odstępie 14 godzin spowodowały wrzody żołądkowe u 50% zwierząt. Aby wywołać ten sam efekt trzeba było podać dawkę 2 razy po 30 mg/kg związku Mi 85.
- 50 ml/kg fizjologicznego roztworu chlorku sodowego podano doustnie szczurom. Przy doustnym stosowaniu 140 mg/kg fenylobutazonu zwiększone wydzielanie moczu zahamowano do 30%. Związek Mi 85, nawet w dawce 400 mg/kg nie spowodował tak silnego działania antydiuretycznego.

Z racji powyższej podanych wyników farmakologicznych należałoby oczekiwać, że związki otrzymane sposobem według wynalazku będą pożytecznymi lekami o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym, nadającymi się do stosowania w przypadkach stanów zapalnych, chorób reumatycznych, artretycznych, usztywnienia stawów i pokrewnych schorzeń. Przypuszczenie to zostało potwierdzone doświadczeniami klinicznymi.

Związki o wzorze I można również stosować do leczenia patologicznych objawów wywoływanych wydzielaniem się bradykininy, na przykład bóli, zapaleń i innych skutków kontuzji, potłuczeń, uszkodzeń, złamań i wstrząsów, a także ukąszeń przez owady wydzielające bradykininę, takie jak osy i szerszenie. Związki te można stosować także do leczenia chorób alergicznych, takich jak astma i dziedziczny obrzęk układu naczyniowego (angioedema). Właściwości przeciwzapalne ujawnione w doświadczeniach ze zwierzętami zostały potwierdzone dla związku Mi 85 leczeniem klinicznym reumatyzmu i artretyzmu u ludzi.

Przykład I. 3-amino-7-chloro-(1,2-dwuwodoro-1,2,4-benzotriazyna) (Mo 533).

7g 1-tlenku 3-amino-7-chloro-1,2,4-benzotriazyny

rozpuszcza się w 200 ml 5 n HCl w kolbie wypełnionej azotem i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną z 9 g ziarnistej cyny. Gdy zniknie czerwony kolor roztworu przerywa się ogrzewanie i roztwór przesącza do kolby zawierającej azot. Po ochłodzeniu produkt krystalizuje jako rozpuszczalny w wodzie chlorowodorek w postaci białych igieł. Temperatura topnienia 231—233°C.

$C_7H_8N_4Cl_2$ (219,1)

Obliczono: C — 38,38 H — 3,68 Cl — 32,38

Znaleziono: C — 38,4 H — 3,9 Cl — 32,14

Przykład II. 3-dwumetyloamino-(1,2-dwuwodoro-1,2,4-benzotriazyna) (Mo 780).

7 g 1-tlenku 3-dwumetyloamino-1,2,4-benzotriazyny redukuje się cyną i kwasem solnym jak podano w przykładzie I. Po ochłodzeniu produkt reakcji krystalizuje jako podwójna sól cynowa. Z soli tej tworzy się zawiesinę w 50 częściach 1 n kwasu solnego i w temperaturze 80°C traktuje siarkowodorek. Po odparowaniu przesączonego roztworu otrzymuje się skupki sześciokątne jednochlorowodnianu. Temperatura topnienia 205—207°C.

$C_9H_{13}N_4Cl$ 1/2 H_2O (221,7)

Obliczono: C — 48,8 H — 6,33

Znaleziono: C — 49,3 H — 6,3

Przykład III. 3-propoksy-(1,2-dwuwodoro-1,2,4-benzotriazyna) (Mo 799).

6,4 g 1-tlenku 3-propoksy-1,2,4-benzotriazyny o temperaturze topnienia 90—92°C, otrzymanego przez ogrzewanie 1-tlenku 3-chloro-1,2,4-benzotriazyny z równoważną ilością propanolanu sodowego w n-propanolu, uwodarnia się przez ogrzewanie i mieszanie z 6,4 g sproszkowanego cynku w 260 ml alkoholu i 130 ml stężonego amoniaku, na łożni wodnej, przy równoczesnym doprowadzaniu gazowego amoniaku. Gdy zniknie pomarańczowe zabarwienie roztworu, przesączony roztwór alkoholowy odparowuje się w atmosferze azotu. Pozostałość ekstrahuje się eterem wolnym od nadtlenu i do ekstraktu dodaje 3 n roztwór kwasu solnego w etanolu. Otrzymany chlorowodorek ma temperaturę topnienia 110—111°C.

$C_{10}H_{14}N_4OCl$ (227,7)

Obliczono: C — 52,73 H — 6,2 Cl — 15,57

Znaleziono: C — 52,83 H — 6,36 Cl — 15,57

Przykład IV. 1-acetylo-3-propoksy-(1,2-dwu-
wodoro-1,2,4-benzotriazyna) (Mo 806).

2 g 1-tlenku 3-propoksy-1,2,4-benzotriazyny roz-
puszcza się w mieszaninie 20 ml lodowatego kwasu
octowego i 2 g bezwodnika octowego. Redukcję
prowadzi się za pomocą wodoru w obecności
200 g niklu Raney'a. Przesączony roztwór ogrzewa
się do temperatury 90°C i po rozcieńczeniu 250 ml
wody wydziela się produkt, który topnieje w tem-
peraturze 144–145°C.

$C_{12}H_{15}N_3O_2$ (233,3)

Obliczono: C — 61,77 H — 6,48 N — 18,0

Znaleziono: C — 61,95 H — 6,64 N — 17,9

Przykład V. 7-chloro-3-dwumetyloamino-(1,
2-dwuwodoro-1,2,4-benzotriazyna) (Mo 817).

1-tlenek 3-dwumetyloamino-7-chloro-1,2,4-benzo-
triazyny o temperaturze topnienia 133°C, otrzymana
z 1-tlenku 3,7-dwuchloro-1,2,4-benzotriazyny
i dwumetyloaminy w alkoholowym roztworze przez
ogrzewanie pod ciśnieniem do temperatury 80°C,
traktuje się w alkoholowym roztworze wodorem
w obecności niklu Raney'a. Przesączony roztwór,
zawierający uzyskany produkt zagęszcza się. Po
dodaniu stężonego roztworu kwasu solnego w al-
koholu krystalizuje chlorowodorek w postaci bez-
barwnych igieł. Temperatura topnienia produktu
215–220°C (przekrystalizowany z metanolu).

$C_9H_{12}Cl_2N_4$ (247,1)

Obliczono: C — 43,75 H — 4,89 Cl — 28,69

Znaleziono: C — 43,60 H — 4,89 Cl — 28,79

Po dodaniu nadmiaru alkoholowego roztworu
kwasu solnego i eteru do ługu macierzystego
otrzymuje się małą ilość dwuchlorowodoru 7-
chloro-3-dwumetyloamino-1,2,3,4-czterowodoro-1,2,
4-benzotriazyny (temperatura topnienia 203–
207°C).

$C_9H_{15}Cl_2N_4$ (285,6)

Obliczono: C — 37,85 H — 5,3 Cl — 37,25 N — 19,6

Znaleziono: C — 38,22 H — 5,38 Cl — 37,20 N — 19,48

Przykład VI. 1,2-(n-butylomalonylo)-3-eto-
ksy-7-chloro-(1,2-dwuwodoro-1,2,4-benzotriazyna)
(Mo 813).

1-tlenek 3-etoksy-7-chloro-1,2,4-benzotriazyny o
temperaturze 104,5°C otrzymany z teoretyczną wy-
dajnością przez reakcję 1-tlenku 3,7-dwuchloro-
1,2,4-benzotriazyny z etanolanem sodowym, trak-
tuje się w alkoholowym roztworze katalitycznie
uaktywnionym wodorem. Po odparowaniu roztwo-
ru pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszcza się po-
zostałość w benzenie i roztwór suszy nad bezwodo-
nym $CaSO_4$. Do wysuszonego roztworu dodaje się
1 mol chlorku butylomalonylu i 2 mole trójetyl-
oaminy — obydwie związki rozpuszczone w absolut-
nym benzenie. Szybkość dodawania trójetyl-
oaminy powinna być trochę większa od szybkości dodawa-
nia chlorku kwasowego. Po odstawieniu na noc
w temperaturze pokojowej, wytrącony chlorowo-
dorek trójetyl-
oaminy odsąca się przez lejek
Büchnera. Produkt ekstrahuje się z roztworu ben-
zenowego rozcieńczonym NaOH. Po dodaniu ma-
łego nadmiaru HCl do alkalicznego roztworu, pro-
dukt ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Po od-
parowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się jasno-
brunatny lepki olej. Po rozpuszczeniu tego oleju
w małej ilości alkoholu produkt krystalizuje w po-

staci białych igieł. Temperatura topnienia 105°C.

$C_{16}H_{18}ClN_3O_3$ (335,8)

Obliczono: C — 57,23 H — 5,4 Cl — 10,56 N — 12,51

Znaleziono: C — 57,0 H — 5,54 Cl — 10,8 N — 12,49

Przykład VII. 1,2-(n-butylomalonylo)-7-chloro-
3-propoksy-(1,2-dwuwodoro-1,2, 4-benzotriazyna)
(Mo 815)

Związek ten otrzymuje się z 1-tlenku 7-chloro-
3-propoksy-1,2,4-benzotriazyny (temperatura top-
nienia 131,5°C) metodą opisaną w przykładzie VI.
Po przekrystalizowaniu z metanolu produkt topnie-
je w temperaturze 107°C.

$C_{17}H_{20}ClN_3O_3$ (349,8)

Obliczono: C — 58,35 H — 5,76 N — 12,01

Znaleziono: C — 58,15 H — 5,76 N — 12,10

Przykład VIII. 3-etyloamino-7-chloro-(1,2-
dwuwodoro-1,2,4-benzotriazyna) (Mo 828)

Z 22,4 g 1-tlenku 3-etyloamino-7-chloro-1,2,4-
benzotriazyny o temperaturze topnienia 194–195°C,
otrzymanego przez ogrzewanie 1-tlenku 3,7-dwu-
chloro-1,2,4-benzotriazyny z alkoholowym roztwo-
rem etyl-
oaminy, tworzy się zawieszina w 80 ml lo-
dowatego kwasu octowego i uwodornia w obecno-
ści katalizatora (nikiel Raney'a). Po zaabsorbowaniu
2 moli wodoru na 1 mol 1-tlenku benzotriazyny,
lodowaty kwas octowy odparowuje się pod zmniej-
szonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w 80
ml etanolu. Dodanie równoważnej ilości alkoholo-
wego roztworu kwasu chlorowodorowego i 80 ml
eteru powoduje, że produkt krystalizuje jako chlo-
rowodorek w postaci lekko zabarwionych igieł.
Temperatura topnienia 193–195°C.

$C_9H_{12}N_4Cl_2$ (247,1)

Obliczono: C — 45,98 H — 5,40 N — 21,49

Znaleziono: C — 46,02 H — 5,61 N — 21,49

Z otrzymanego w ten sposób chlorowodoru moż-
na wydzielić wolną zasadę przez potraktowanie
wodnego roztworu chlorowodoru kwaśnym wę-
głanem sodowym i następną ekstrakcję chlorkiem
metylenu.

Analogicznymi metodami wytwarza się wymie-
nione w tablicy 3 pochodne 7-chloro-1,2-dwuwo-
doro-1,2,4-benzotriazyny podstawione w pozycji 3.
W ostatniej kolumnie tablicy podano temperaturę
topnienia otrzymanych związków w postaci chloro-
wodor-
ków.

Tablica 3

50	Numer ko- dowy związku	Grupa w pozycji 3	Temperatura topnienia	
55	Mo 823	piperydynowa propyloaminowa izobutyloaminowa (3'-morfolino)-pro- pylowa dwuetyloaminowa benzyloaminowa metyloaminowa	203—207°C	
	Mo 829		171—173°C	
	Mo 849		177—179°C	
			Mo 819	223—225°C
			Mo 821	205—209°C
			Mo 822	180°C
		190—192°C		

Przykład IX. 1-acetylo-3-dwumetyloamino-
7-chloro-(1,2-dwuwodoro-1,2,4-benzotriazyna) (Mo
837).

1-tlenek 3-dwumetyloamino-7-chloro-1,2,4-benzo-
triazyny, stosowany jako substancja wyjściowa w

przykładzie V, uwodarnia się w obecności niklu Raneya w 25 częściach objętościowych etanalu, zawierającego 20% kwasu octowego. Po przeprowadzonej redukcji rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w 10 częściach objętościowych lodowatego kwasu octowego. Po dodaniu równomolowej ilości bezwodnika octowego i kilku kropel stężonego H_2SO_4 roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1/2 godziny. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do mieszaniny tłuczonego lodu i nadmiaru stężonego roztworu NaOH. Wytrącony produkt przesącza się przez lejek Büchnera. Przekryształizowany z metanolu ma postać lekko zabarwionych igieł o temperaturze topnienia 181–183°C. $C_{11}H_{13}ClN_4O$ (252,7)

Obliczono: C — 52,29 H — 5,18 N — 22,17
Znaleziono: C — 52,64 H — 5,15 N — 22,32

Reakcja tej wyjściowej substancji jak wyżej z 2 molami bezwodnika octowego daje pochodną dwuacetylową (temperatura topnienia 152°C), reakcja z kwasem mrówkowym i 1 molem bezwodnika octowego daje pochodną 1-formylową (temperatura topnienia 179–183°C).

Przez potraktowanie pochodnej 1-acetylowej chlorkiem benzoilu i trójetyleaminy otrzymuje się pochodną 1-acetylo-2-benzoilową (temperatura topnienia 170–171°C), a zastępując chlorek benzoilu chlorkiem p-chlorobenzoilu otrzymuje się odpowiednią pochodną 1-acetylo-2-p-chloro-benzoilową (temperatura topnienia 183–184°C). Przez analogiczne uwodornienie 1-tlenku 3-dwumetyloamino-7-metylo-1,2,4-benzotriazyny i następną reakcję z węglanem chloroetylu otrzymuje się 1,2-dwu(karbetoxy)-3-dwuetyloamino-7-metylo- (1,2-dwu-wodoro-1,2,4-benzotriazynę) o temperaturze topnienia 105°C.

Przykład X. 1,2-butyloamalonnylo-3-dwuetyloamino-(1,2-dwu-wodoro-1,2,4-benzotriazyna) (Mo 855)

a) W kolbie trójszyjmej z chłodnicą destylacyjną do 3,8 g 3-dwumetyloamino-(1,2-dwu-wodoro-1,2,4-benzotriazyny) dodaje się w atmosferze azotu 0,52 g metalicznego sodu, rozpuszczonego w małej objętości absolutnego alkoholu, 4,5 g butyloamalonnylu etylu i 15 ml ksylenu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2 godzin do temperatury 70°C, po czym w ciągu 3 godzin do temperatury 110–130°C i w ciągu 1 godziny do temperatury 150°C, powoli oddestylowując alkohol i większą część ksylenu. Do otrzymanej lekko brunatnej zabarwionej masy dodaje się 200 ml wody. Otrzymany roztwór ekstrahuje się dwukrotnie eterem lub benzenem, po czym zakwasza HCl. Otrzymuje się 3,6 g 1,2-butyloamalonnylo-3-dwumetyloamino- (1,2-dwu-wodoro-1,2,4-benzotriazyny). Po przekryształizowaniu z alkoholu jej temperatura topnienia wynosi 189–190°C.

b) Tlenek 3-dwumetyloamino-1,2,4-benzotriazyny wytrząsa się w obecności niklu Raneya w atmosferze wodoru w 15 częściach objętościowych mieszaniny alkoholu i kwasu octowego (9:1). Mieszanina absorbuje 2 mole wodoru na 1 mol substancji wyjściowej. Uwodornianie można prowadzić stosując katalizator palladowy z odpowiednim roz-

puszczalnikiem. Po przeprowadzonej redukcji mieszaninę przesącza się przez lejek Büchnera i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w atmosferze azotu. Pozostałość rozpuszcza się w 20 częściach dioksanu nie zawierającego wody i w temperaturze 60°C zadaje obliczoną ilością chlorku butyloamalonnylu (1 mol/mol) i trójetyleaminy (2 mol/mol). Wydzielony chlorowodorek trójetyleaminy odsącza się, roztwór dioksanu odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, a pozostałość rozpuszcza w 7 częściach objętościowych wrzącego kwasu octowego.

Po ochłodzeniu produkt wydziela się w postaci lekko żółtawych kryształów. Rozpuszcza się je w obliczonej ilości 0,25 n NaOH, zadaje małą ilością węgla i wytrąca kwasem solnym. Temperatura topnienia oczyszczonego produktu wynosi 187°C. Wydajność wynosi około 60% wydajności teoretycznej.

$C_{16}H_{20}N_4O_2$ (300,4)

Obliczono: C — 63,97 H — 6,71 N — 18,67

Znaleziono: C — 64,08 H — 7,87 N — 18,79

Analogicznymi metodami wytwarza się następujące pochodne 1,2-butyloamalonnylo-3-dwumetyloamino-(1,2-dwu-wodoro-1,2,4-benzotriazyny):

Mo 838 — pochodna 7 —	
chlorowa temperatura topnienia	202–203°C
Mo 874 — pochodna 6 —	
chlorowa „ „	203–205°C
Mi 57 — pochodna 7 —	
metylowa „ „	212–213°C
Mi 43 — pochodna 7 —	
metoksy „ „	207°C
Mi 63 — pochodna 6,7 —	
dwumetylowa „ „	216°C
Mi 42 — pochodna 6-metoksy-7-chlorowa	
„ „	206°C
Mi 73A — pochodna 6-dwumetyloamino-7-chlorowa	
„ „	117–118°C

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące pochodne 1,2-alkilomalonylo-3-dwumetyloamino-(1,2-dwu-wodoro-1,2,4-benzotriazyny):

Mo 884 — pochodna 1,2-(propylomalonylowa) temperatura topnienia	207°C
Mo 886 — pochodna 1,2-(pentylomalonylowa) temperatura topnienia	188°C
Mo 887 — pochodna 1,2-(pentylomalonylo)-6-chlorowa temperatura topnienia	200°C
Mo 888 — pochodna 1,2-(propylomalonylo)-6-chlorowa temperatura topnienia	195°C
Mo 890 — pochodna 1,2-(cyklopentylomalonylo)-6-chlorowa temperatura topnienia	191°C
Mi 85 — pochodna 1,2-(propylomalonylo)-7-metylowa temperatura topnienia	228°C
Mi 88 — pochodna 1,2-(pentylomalonylo)-7-metylowa temperatura topnienia	215°C
Mi 118 — pochodna 1,2-(izopropylomalonylo)-7-metylowa temperatura topnienia	211°C
Mi 219 — pochodna 1,2-(propylomalonylo)-5-metylowa temperatura topnienia	170°C (rozkład)

Przykład XI. 1,2-butyloamalonnylo-3-fenyl-(1,2-dwu-wodoro-1,2,4-benzotriazyna) (Mo 889 B)

10 g 3-fenyl-1,2,4-benzotriazyny (wytworzonej według R. Fusco and al. Ist Lomb. r. sc. vol. 91 p. 936 (1957) C.A. 53 9243) rozpuszcza się w miesza-

ninie metanolu i kwasu octowego i traktuje wodorem w obecności niklu Raneya. Po uwodornieniu rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza w dioksanie i analogicznie jak w przykładzie Xa zadaje równoważną ilość dwuchloru butylomalonylu. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt reakcji rozpuszcza się w rozcieńczonym wodorotlenku sodowym i wytrąca kwasem solnym. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 165—166°C.

Przykład XII. 1,2-propylomalonylo-3-dwumetyloamino-7-metylo- (1,2-dwuwodoro-1,2,4-benzotriazyna) (Mi 85)

50 g 1-tlenku 3-dwumetyloamino-7-metylo-1,2,4-benzotriazyny dodaje się do mieszaniny 500 ml etanolu i 70 ml propylomalonianu etylu. Uzyskaną zawiesinę traktuje się wodorem w obecności 5% palladu osadzonego na węglu i 0,5 g hydrochinonu. Substancja rozpuszcza się absorbując 2 równoważniki molowe wodoru. Po uwodornieniu katalizator usuwa się przez odsączenie w strumieniu azotu, a etanol i wodę wytworzoną podczas reakcji oddestylowuje się w atmosferze suchego azotu. Do pozostałości dodaje się 200 ml ksylenu i roztwór otrzymany przez rozpuszczenie 11,5 g sodu w 200 ml absolutnego etanolu. Z otrzymanej mieszaniny usuwa się etanol szybko przez destylację jak powyżej. Następnie pozostałość ogrzewa się w łożu połączonej z chłodnicą destylacyjną w atmosferze azotu na łożni olejowej, której temperaturę utrzymuje się w granicach 140—150°C. Po 4—5 godzinach przestaje spływać destylat, a ciemno brunatną pozostałość rozpuszcza się w wodzie. Otrzymany roztwór ekstrahuje się dwukrotnie benzenem. Wodną warstwę oczyszcza się węglem a następnie zakwasza przez dodanie 2 n kwasu solnego. Wytrąca się osad, który po przechowywaniu w lodówce staje się krystaliczny.

Otrzymany produkt roznosi się, wyosabia przez odsączenie, przemywa wodą i suszy w temperaturze 110°C. Przez dodatkowe przemycie mieszaniną acetonu i małej ilości eteru otrzymuje się 50 g substancji stałej, którą przekrystalizowuje się albo przez rozpuszczenie w dwumetoforamidzie i następnie dodanie do uzyskanego roztworu dużej ilości acetonu albo przez rozpuszczenie w mieszaninie etanolu (90%) i acetonu. Temperatura topnienia 227—228°C a temperatura korygowana w bloku wynosi 236—237°C. Inny sposób przekrystalizowania polega na rozpuszczeniu substancji stałej w 80% kwasie octowym na łożni parowej i następnym dodaniu gorącej wody aż do rozpoczęcia strącania się osadu. Przy zastosowaniu mikroskopowego aparatu Koflera do oznaczania temperatury topnienia, dwuwodzien topnieje w temperaturze 125°C, rekrytalizuje w temperaturze trochę wyższej i ostatecznie topnieje bez wody krystalizacyjnej w temperaturze 236—237°C.

$C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot 2H_2O$ (336,4)

Obliczono: C — 57,12 H — 7,19 N — 16,66

Znaleziono: C — 57,35 H — 7,42 N — 16,63

$C_{16}H_{20}N_4O_2$ (300,4)

Obliczono: C — 63,98 H — 6,71 N — 18,65

Znaleziono: C — 63,85 H — 6,82 N — 18,49

Przykład XIII. a) 1-tlenek 3-metylomerkaptto-1,2,4-benzotriazyny 2,3 g sodu rozpuszcza się w 100 ml absolutnego etanolu. Do ochłodzonego roztworu dodaje się 4,8 g (0,1 mola) merkaptanu metylowego w temperaturze 0—5°C. Następnie po dodaniu 18,1 g 1-tlenku 3-chloro-1,2,4-benzotriazyny ogrzewa się mieszaninę pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Wytrącony chlorek sodowy usuwa się z gorącego roztworu przez odsączenie. Po ochłodzeniu 1-tlenek 3-metylomerkaptto-1,2,4-benzotriazyny wytrąca się w postaci żółtych igieł o temperaturze topnienia 116—119°C.

$C_8H_7N_3OS$ (193,2)

Obliczono: C — 49,72 H — 3,65 N — 21,75

Znaleziono: C — 49,92 H — 3,78 N — 21,60

W analogiczny sposób otrzymuje się 1-tlenek 6-chloro-3-metylo-merkaptto-1,2,4-benzotriazyny o temperaturze topnienia 164—165°C z 1-tlenku 3,6-dwuchloro-1,2,4-benzotriazyny.

b) 1,2-butylomalonylo-3-metylomerkaptto-1,2-dwuwodoro-1,2,4-benzotriazyna.

Z 9,65 g (0,05 mola) 1-tlenku 3-metylomerkaptto-1,2,4-benzotriazyny wytwarza się zawiesinę w 250 ml etanolu (96%) i miesza w obecności wodoru i niklu Raneya aż do zaabsorbowania 0,1 mola wodoru, po czym usuwa etanol przez oddestylowanie. Pozostałość rozpuszcza się w absolutnym benzenie i traktuje 20 g chlorku butylomalonylu i 20 g trójetyloaminy. Po zakończeniu reakcji acylowania wytrącony chlorowodorek trójetyloaminy usuwa się przez odsączenie. Następnie roztwór ekstrahuje się jedną porcją 400 ml i dwiema porcjami po 200 ml 0,25 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Połączone ekstrakty alkaliczne zakwasza się i ekstrahuje benzenem. Z warstwy organicznej usuwa się benzen przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Po oczyszczeniu pozostałości przez przekrystalizowanie z acetonu, produkt ma temperaturę topnienia 143,5—144°C.

$C_{15}H_{17}N_3O_2S$ (303,4)

Obliczono: C — 59,37 H — 5,71 N — 13,86 S — 10,57

Znaleziono: C — 59,51 H — 5,75 N — 13,92 S — 10,69

Postępując w sposób analogiczny otrzymuje się 1,2-butylomalonylo-6-chloro-3-metylomerkaptto-1,2-dwuwodoro-1,2,4-benzotriazynę o temperaturze topnienia 145—146°C

$C_{15}H_{16}ClN_3O_2S$ (337,8)

Obliczono: C — 53,34 H — 4,78 Cl — 10,50 N — 12,45 S — 9,57

Znaleziono: C — 53,33 H — 4,77 Cl — 10,71 N — 12,45 S — 9,67

c) 3-amino-1,2-butylomalonylo-1,2-dwuwodoro-1,2,4-benzotriazyna (Mo 923)

Roztwór 3 g otrzymanej w wyżej omówiony sposób 1,2-butylomalonylo-3-metylomerkaptto-1,2-dwu-wodorobenzotriazyny w 100 ml mieszaniny acetonu i wody (1:1) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy, przepuszczając przez roztwór gazowy amoniak. Roztwór ten następnie rozcieńcza się 200 ml wody i zakwasza kwasem solnym (pH = 2—3), przy czym wytrącają się białe płatki. Osad oddziela się, suszy w ciepłym powietrzu i przekrystalizowuje z wodnego roztworu dwumetyloformamidu (80%). Otrzymuje się 3 g 3-amino-1,2-butylomalonylo-1,2-dwuwodoro-1,2,4-

benzotriazyny, o temperaturze topnienia 227—231°C.

$C_{14}H_{16}N_4O_2$ (272,3)

Obliczono: C — 61,48 H — 5,92 N — 20,73

Znaleziono: C — 61,52 H — 6,05 N — 20,61

Przykład XIV. Postępując podobnie z 1,2-butylomalonylo-6-chloro-3-metylomerkaptio-1,2, dwuwoduro-1,2,4-benzotriazyny otrzymuje się 3-amino-

1,2-butylomalonylo-6-chloro-1,2-dwuwodoro-1,2,4-benzotriazyny o temperaturze topnienia 228°C.

$C_{14}H_{15}Cl N_4O_2$ (306,8)

Obliczono: C — 54,81 H — 4,93 N — 18,27

5 Znaleziono: C — 54,92 H — 5,10 N — 18,27

Metodami opisanymi w powyższych przykładach otrzymuje się pochodne dwuwodoro-1,2,4-benzotriazyny, posiadające podstawniki wymienione w tablicy 4.

Tablica 4

Numer kodowy związku	Podstawniki pierścienia benzenowego (w nawiasach podano położenie podstawnika)	Podstawniki w pozycji 3 pierścienia triazynowego	Podstawnik acylowy przy jednym z atomów azotu lub podstawnik dwuacylowy przy dwóch atomach azotu	Temperatura topnienia
Mi 230	(5)—CH ₃	—N(CH ₃) ₂	—COCH(i—C ₃ H ₇)CO—	149—151
Mi 185	(7)—CH ₃	—N(CH ₃) ₂	—COCH ₂ COCH ₃	164—166
Mi 170	(7)—CH ₃	wzór 4	—COCH(C ₃ H ₇)CO—	211
Mi 158	(7)—CH ₃	wzór 5	—COCH(C ₄ H ₉)CO—	258
Mi 148	(7)—CH ₃	—NHCH ₃	—COCH(C ₄ H ₉)CO—	236
Mi 126	(7)—CH ₃	wzór 6	—COCH(C ₃ H ₇)CO—	222
Mi 124	(7)—CH ₃	wzór 7	—COCH(C ₃ H ₇)CO—	220
Mo 967	(6)—Cl	wzór 8	—COCH(C ₄ H ₉)CO—	siarczan 138—144
Mo 964	(6)—Cl	—NHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	—COCH(C ₄ H ₉)CO—	210 *)
Mo 960	(6)—Cl	—NHCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	—COCH(C ₄ H ₉)CO—	chlorowodorek 210—214
Mo 959	(6)—Cl	—NHNH(NH ₃) ₂	—COCH(C ₄ H ₉)CO—	226
Mo 956	(6)—Cl	—N(C ₂ H ₅) ₂	—COCH(C ₄ H ₉)CO—	158
Mo 950	(7)—Cl	—OH	—COCH(C ₄ H ₉)CO—	213—215
Mo 837	(7)—Cl	—N(CH ₃) ₂	—COCH ₃	181—183
Mo 839	(7)—Cl	—OCH ₂ COOC ₂ H ₅	—COCH ₃	166
Mo 845	(7)—Cl	—OCH ₂ COOH	—COCH ₃	205
Mo 860	—	—N(CH ₃) ₂	—COCH ₃	170
Mo 861	(7)—Cl	—N(CH ₃) ₂	—COCH ₂ CH ₃	163 Δ 164
Mi 112 A	(7)—CH ₃	—N(CH ₃) ₂	—COCH ₂ C ₆ H ₅	189
Mi 112 B	(7)—CH ₃	—N(CH ₃) ₂	—COCH(C ₆ H ₅)CO—	287

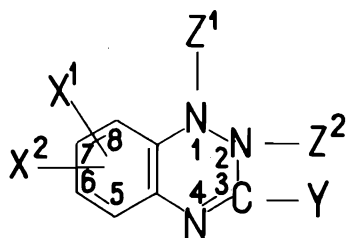
*) Temperatura topnienia związku zawierającego 1 mol HCl oraz 1/2 mola C₂H₅CH

Zastrzeżenia patentowe

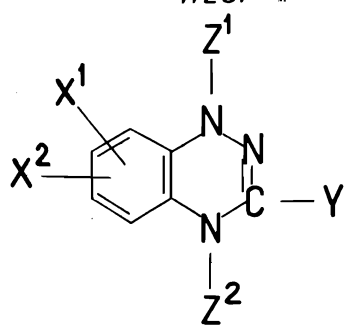
1. Sposób wytwarzania podstawionych dwuwodoro-1,2,4-benzotriazyn o ogólnym wzorze 1, w którym x¹ i x² są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub chlorowca, niższy rodnik alkilowy wolną lub podstawioną grupę aminową albo wolną, alkilowaną lub acylowaną grupę hydroksylową, Y oznacza niższy rodnik alkilowy, aryłowy, grupę alkilomerkapto, wolną lub podstawioną grupę aminową albo wolną, alkilowaną lub acylowaną grupę hydroksylową, a Z¹ i Z² są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik acylowy albo oba podstawniki Z¹ i Z² razem oznaczają dwuacyl kwasu dwukarboksylowego, ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, niższym rodnikiem alkenylowym, rodnikiem cykloalkilowym

10 lub aryłowym, przy czym rodniki te są ewentualnie podstawione wolną lub podstawioną grupą aminową albo wolną alkilowaną lub acylowaną grupą hydroksylową, **znamienny tym**, że 1-tlenek 1,2,4-benzotriazyny o ogólnym wzorze 2, w którym X¹, X² i Y mają znaczenie wyżej podane, traktuje się 15 środkiem uwodorniającym i otrzymany związek o wzorze 1, w którym X¹, X² i Y mają znaczenie wyżej podane, a Z¹ i Z² oznaczają atom wodoru, ewentualnie acyluje się za pomocą funkcjonalnej 20 pochodnej kwasu jednokarboksylowego lub funkcjonalnej pochodnej kwasu dwukarboksylowego, a następnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

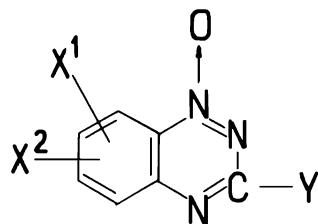
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 25 jako funkcjonalną pochodną kwasu dwukarboksylowego stosuje się związek o ogólnym wzorze 3, w którym R oznacza atom wodoru, a R¹ oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy lub rodnik fenyłowy.



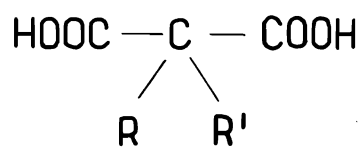
Wzór 1



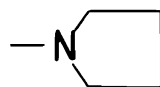
Wzór 1a



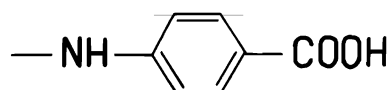
Wzór 2



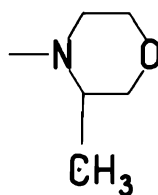
Wzór 3



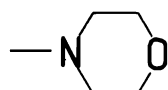
Wzór 4



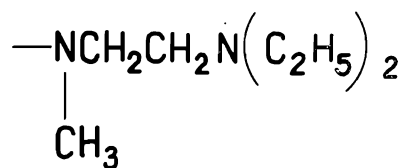
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8