

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 22.05.79 (P. 215765)

Pierwszeństwo: 26.05.78 dla zastrz. 1—3;
20.04.79 dla zastrz. 4—8
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 11.02.80

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1984

Int. Cl.⁸ C07D 251/04

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6-acyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 6-acyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu, które wykazują własności znieczulające. Niektóre z tych związków wykazują dodatkowo własności przeciwwzapalne i/lub hamujące syntezę prostaglandyn.

Wiadomo, że niektóre 3-alkilo-6-acyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-diony mają własności chwastobójcze (brytyjski opis patentowy nr 1464248). Obecnie nieoczekiwanie stwierdzono, że pochodne 6-acyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu podstawione w pozycji 3 rodnikiem aromatycznym lub heteroaromatycznym mają własności znieczulające a poza tym w pewnych przypadkach wykazują również własności przeciwwzapalne i/lub są inhibitorami syntezy prostaglandyn.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku objęte są wzorem ogólnym 1, w którym R¹ oznacza rodnik fenyłowy lub fenylo-(1-4C)-alkilowy ewentualnie podstawiony jednym lub dwoma podstawnikami wybranymi z grupy obejmującej atom chlorowca, rodnik trójfluorometyłowy, (1-4C)-alkilowy, (1-4C)-alkoksy, metylenodwuoksy, acetoksy, grupę nitrową, acetylową, cyjanową, fenyłową, chlorowcofenyłową, [(1-4C)-alkoksy]-karbonyłową, (3-6C)-alkenyloksy, (2-8C)-dwualkiloaminową i (1-4C)-alkilolio, albo oznacza rodnik fenyłowy podstawiony trzema, czterema lub pięcioma atomami fluoru, albo rodnik naftyłowy, heteroaryłowy lub heteroarylo-(1-4C)-alkilowy ewentualnie posiadający

2

taki podstawnik jak atom chlorowca, rodnik (1-4C)-alkilowy lub (1-4C)-alkoksy, przy czym wspomniany rodnik heteroaryłowy, oznacza rodnik furyłowy, pirydylowy, chinolinyłowy lub benzotienyłowy, R² oznacza rodnik (3-8C)-alkilowy lub rodnik (1-4C)-alkilowy podstawiony jedną lub dwoma grupami (1-4C)-alkoksy albo podstawiony takim podstawnikiem jak 1,3-dioksanył, tetrahydrofurył lub tetrahydropiranył, albo oznacza rodnik (3-8C)-cykloalkilowy, [(3-8C)-cykloalkilo]-(1-4C)-alkilowy lub (3-6C)-alkenyłowy, albo oznacza rodnik fenyłowy lub fenylo-(1-4C)-alkilowy ewentualnie podstawiony atomem chlorowca, rodnikiem trójfluorometyłowym, (1-4C)-alkilowym lub (1-4C)-alkoksy, a R³ oznacza rodnik (1-4C)-alkilowy. Wzór 1 obejmuje także farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z zasadami tych związków lub w przypadku gdy we wzorze tym R¹ oznacza rodnik zawierający jako podstawnik grupę (2-8C)-dwualkiloaminową, farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Gdy we wzorze 1 podstawnik R¹ lub R² posiada niesymetryczny atom węgla, np. gdy R¹ oznacza rodnik 1-(fenylo)-etyłowy lub gdy R² oznacza rodnik 1-(fenylo)-etyłowy lub secbutyłowy, wówczas związki o wzorze 1 mogą występować w postaci racemicznej lub w dwóch postaciach optycznie czynnych. Zatem wynalazek obejmuje również wytwarzanie racematów i izomerów optycznie czynnych oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli

— jeśli wskazują wyżej wspomniane użyteczne własności. Wiadomo przy tym ogólnie jak rozdziela się racematy na postacie optycznie czynne lub jak otrzymać postać optycznie czynną związku wychodząc do syntezy z optycznie czynnych substratów, a także jak wykazać biologiczne własności związków w typowych testach opisanych dalej.

Niektóre pochodne o wzorze 1 mogą istnieć w jednej lub wielu różnych, nieciągłych postaciach krystalicznych, to znaczy, mogą wykazywać dobrze znane zjawisko polimorfizmu. Do takich należą np. związki opisane dalej w przykładach LXXIX i LXXX. Wiadomo, że fizyczne własności związku są szczególnie ważne, gdy stosuje się go na dużą skalę, np. w produkcji, oczyszczaniu i wytwarzaniu postaci użytkowych. Rozumie się, że w zakres wynalazku wchodzi wytwarzanie związków, lub ich soli, o wyżej określonym wzorze 1 w dowolnej postaci stałej lub mieszanin tych postaci, przy tym ogólnie wiadomo jak oznacza się własności fizyczne tych postaci, np. temperaturę topnienia czy wielkość cząstek.

Gdy R^1 oznacza rodnik fenylo-(1-4C)-alkilowy, korzystnie jest to np. rodnik benzylowy, 1-(fenylo)-etylowy lub 2-(fenylo)-etylowy, a gdy oznacza rodnik fenyłowy posiadający trzy, cztery lub pięć podstawników fluorowych, korzystnie jest to np. rodnik 2,4,6-trójfłuro-, 2,4,5,6-czterofłuro- lub 2,3,4,5,6-pięciofłurofenylowy.

Gdy R^1 oznacza rodnik heteroaromatyczny, korzystnie jest to np. rodnik fur-2-yłowy, fur-3-yłowy, tien-2-yłowy, tien-3-yłowy, piryd-3-yłowy, chinolin-3-yłowy, benzotien-2-yłowy, benzotien-3-yłowy, a gdy oznacza rodnik heteroarylo-(1-4C)-alkilowy, korzystnie jest to np. rodnik fur-2-ylo-, fur-3-ylo-, tien-2-ylo-, tien-3-ylo-, piryd-3-ylo-, chinolin-6-ylo-, benzotien-2-ylo- lub benzotien-3-ylo-metylowy, -1-etylowy lub -2-etylowy.

Gdy R^2 oznacza rodnik (3-8C)-alkilowy, korzystnie jest to np. rodnik n-propylowy, izopropylowy, izobutylowy, n-butylowy, II rzęd.-butylowy, n-pentylowy, pent-2-yłowy, pent-3-yłowy lub neopentylowy.

Gdy R^2 oznacza rodnik (3-8C)-cykloalkilowy, korzystnie jest to np. rodnik cyklopropylowy lub cykloheksylowy, a gdy oznacza rodnik [(3-8C)-cykloalkilo]-(1-4C)-alkilowy, jest to np. rodnik cykloheksylometylowy.

Gdy R^2 oznacza rodnik (3-6C)-alkenylowy, korzystnie jest to np. rodnik allilowy lub 2-metyloallilowy.

Gdy R^2 oznacza rodnik fenylo-(1-4C)-alkilowy, korzystny jest np. rodnik benzylowy, 1-fenyloetylowy lub 2-fenyloetylowy.

Z podstawników, które mogą występować w R^1 lub R^2 , wymienia się zwłaszcza następujące:

- jako chlorowiec — fluor, chlor lub brom,
- jako (1-4C)-alkil — metyl lub etyl,
- jako (1-4C)-alkoksy — metoksy lub etoksy,
- jako chlorowcofenyl — chlorofenyl, np. 4-chlorofenyl,
- jako [(1-4C)-alkoksy]-karbonyl — metoksykarbonyl lub etoksykarbonyl,
- jako (3-6C)-alkenyloksy — alliloksy,

jako (2-8C)-dwualkiloamino — dwumetyloamino lub dwuetyloamino,

jako 1,3-dioksalanyl — tetrahydrofuryl lub tetrahydropiranyl,

i jako 1,3-dioksalan-2-yl — tetrahydrofur-2-yl, lub tetrahydropiran-3-yl.

Jako korzystne znaczenie R^2 wymienia się przykładowo metyl, etyl lub propyl, a z nich najkorzystniejszy jest metyl.

Z konkretnych rodników o symbolu R^1 można wymienić jako szczególnie korzystne: fenyl, 2-chlorofenyl, 4-chlorofenyl, 4-fluorofenyl, 2,4-dwufłurofenyl, 2,3,4,5,6-pentafluorofenyl, 3-trójfłurofenyl, 2-metylofenyl, 3-metylofenyl, 4-metylofenyl, 4-etylofenyl, 2,6-dwumetylofenyl, 2-metoksyfenyl, 3-metoksyfenyl, 4-metoksyfenyl, 4-etoksyfenyl, 3,4-metylenodwuoksyfenyl, 4-acetoksyfenyl 4-nitrofenyl, 4-cyjanofenyl, 4-(4-chlorofenilo)-fenyl, 4-karboksyfenyl, 4-(etoksykarbonylo)-fenyl, 4-alliloksyfenyl, 4-dwumetyloaminofenyl, 4-metylotiofenyl, benzyl, 1-(fenylo)-etyl, 4-metoksybenzyl, naft-2-yl, fur-2-yl, tien-3-yl, 2-chloropiryd-3-yl, chinol-6-il, (tien-2-ylo)-metyl, (fur-2-ylo)-metyl i benzo-2-yl.

Z konkretnych rodników o symbolu R^2 w znaczeniu podstawionego rodnika (1-4C)-alkilowego można np. wymienić podstawiony metyl, etyl lub propyl.

Korzystnie R^1 oznacza fenyl ewentualnie podstawiony chlorowcem, rodnikiem (1-4C)-alkilowym, (1-4C)-alkoksy lub trójfłurorometylowym, albo oznacza tien-2-yl.

Korzystną grupę związków wytwarzanych sposobem według wynalazku stanowią pochodne o wzorze 1, w którym R^2 oznacza izopropyl, izobutyl, II-rzęd.-butyl lub pent-3-yl, R^1 ma znaczenie, które wyżej określone zostały jako korzystne, a R^2 oznacza metyl, a także dopuszczalne farmaceutycznie sole addycyjne z zasadami tych związków.

Jako korzystne farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z zasadami związków o wzorze 1 wymienia się przykładowo sole metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, takie jak sodowe, potasowe, wapniowe lub magnezowe, sole glinowe, np. dwusole wodorotlenku glinowego, sole miedzi lub kompleksy z miedzią, albo sole z zasadami organicznymi dającymi kation dopuszczalny pod względem farmaceutycznym, np. z trójetanoloaminą lub benzyloaminą.

Jako korzystne farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami związków o wzorze 1 wymienia się przykładowo sole z kwasami nieorganicznymi, np. chlorowodorki, bromowodorki lub siarczany, albo sole z kwasami organicznymi dającymi farmaceutycznie dopuszczalny anion, np. octany lub cytryniany.

Konkretne związki wytwarzane sposobem według wynalazku opisano w przytoczonych dalej przykładach, a z nich szczególnie interesujące wymienia się:

- 3-(tien-2-ylo)-6-[(N-acetylo)-pent-3-yloamino]-tetrahydro-1,3,5-triazynodion-2,4,
- 3-(tien-2-(6-[(N-acetylo)-izobutyloamino]-tetrahydro-1,3,5-triazynodion-2,4,
- 3-(4-metylofenylo)-6-[(N-acetylo)-izobutyloamino]-tetrahydro-1,3,5-triazynodion-2,4 i

3-(4-metoksyfenilo)-6-[(N-acetylo)-izobutyloamino]-tetrahydro-1,3,5-triazynodion-2,4 oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z zasadami.

Według wynalazku, sposób wytwarzania związków o wyżej zdefiniowanym wzorze ogólnym 1 polega na tym, że poddaje się reakcji związek o wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenia, ze środkiem acylującym pochodzącym od kwasu R^3COOH , po czym gdy wymagany jest produkt w postaci farmaceutycznie dopuszczalnej soli addycyjnej z zasadą, otrzymany związek o wzorze 1 poddaje się reakcji w zwykły sposób z odpowiednią zasadą dającą farmaceutycznie dopuszczalny kation i gdy wymagany jest produkt w postaci farmaceutycznie dopuszczalnej soli addycyjnej z kwasem, wytworzony związek o wzorze 1, w którym R^1 posiada podstawnik (2-8C) dwualkiloaminowy, poddaje się reakcji w zwykły sposób z odpowiednim kwasem dającym farmaceutycznie dopuszczalny anion.

Odpowiednim środkiem acylującym jest np. chlorek kwasowy, bromek kwasowy, bezwodnik kwasowy, lub mieszany bezwodnik z kwasem mrówkowym, pochodzący od kwasu o wzorze R^3COOH , np. chlorek acetylu, bromek acetylu, bezwodnik octowy, bezwodnik propionowy lub bezwodnik kwasu masłowego. Reakcję można dogodnie prowadzić w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, np. w obecności węglowodoru, takiego jak toluen lub ksylen i korzystnie stosuje się nadmiar środka acylującego, który może spełniać rolę rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika. Reakcję można prowadzić w temperaturze w zakresie 60–200°C, lecz korzystniej jest prowadzić ją w zakresie 100–160°C.

Wyjściowe związki o wzorze 2 dogodnie można otrzymać jak opisano w przytoczonych przykładach, poddając reakcji aminę $R^2 \cdot NH_2$ z pochodną 6-alkilatio-1,3,5-triazyny o wzorze 3, w którym R^4 oznacza rodnik (1-4C)-alkilowy, np. metylowy. Aminę $R^2 \cdot NH_2$ dogodnie stosuje się w postaci soli z kwasem C_{1-4} -alkanokarboksylowym, np. w postaci octanu i reakcję korzystnie prowadzi się w temperaturze w zakresie 100–250°C.

Wyjściowe związki o wzorze 2, w którym R^1 oznacza rodnik fenylowy podstawiony grupą wodorotlenową, można otrzymać przez odalkilowanie odpowiedniej pochodnej (1-4C)-alkoksy, np. przez reakcję z bromowodorem w temperaturze w zakresie 50–150°C.

Związki 6-alkilatio o wzorze 3 można z kolei otrzymać w konwencjonalny analogowy sposób wytwarzania 1,3,5-triazyno-2,4-dionów, np. z odpowiednich izocyjanianów według schematu podanego na rysunku.

Własności znieczulające związku o wzorze 1 można wykazać w typowym badaniu, w którym określa się hamowanie spazmów u myszy wywołanych wstrzyknięciem do otrzewnej acetylocholino, postępując jak opisali Hackett i Buckett w *European J. Pharmacology*, 1975, 30, 280. Na ogół związki o wzorze 1 wykazują wyraźną aktywność w tym badaniu przy dawce doustnej 50 mg/kg lub mniejszej, bez widocznych objawów toksycznych dla dawki aktywnej a związki korzystne o

wzorze 1 wykazują wyraźną aktywność przy dawce doustnej 5 mg/kg a nawet znacznie mniejszej.

Inne typowe badanie oznaczenia własności znieczulających związków o wzorze 1 polega na określeniu hamowania bólu wywołanego ciśnieniem na łapę szczura, w którą wstrzyknięto uprzednio drożdże. Badanie to opisali Randall i Selitto, *Arch. int. pharmacodyn*, 1957, 111, 409. W badaniu tym związki o wzorze 1 na ogół wykazują wyraźną aktywność przy dawce 200 mg/kg lub znacznie mniejszej bez widocznych objawów toksycznych dla dawki aktywnej.

Związki o wzorze 2, stosowane jako substrat w sposobie według wynalazku, na ogół nie posiadają własności znieczulających przy dawkach normalnie stosowanych. Dla przykładu, związki o wzorze 2, w którym R^1 oznacza rodnik 4-metylofenylowy lub 4-metoksyfenylowy, a R^2 oznacza rodnik izobutylowy nie wykazując aktywności znieczulającej w wyżej wspomnianym badaniu z acetylocholiną nawet przy dawce doustnej 50 mg/kg, podczas gdy odpowiednie związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik 4-metylofenylowy lub 4-metoksyfenylowy, R^2 oznacza rodnik izobutylowy, a R^3 oznacza rodnik metylowy wykazują wyraźną aktywność przy dawce doustnej 1,0 mg/kg.

Niektóre związki o wzorze 1 oprócz własności znieczulających posiadają także własności przeciwzapalne, które można wykazać w jednym z dwóch poniższych badań:

a) Zapalenie stawów wywołane u szczurów (B. B. Newbould, *British Journal of Pharmacology*, 1963, 21, 127),

b) Obrzęk wywołany u szczurów karagininą (C. A. Winter et al., *Proceedings of the Society of Experimental Biology*, N. York, 1962, 111, 544).

Na ogół związki o wzorze 1 posiadające własności przeciwzapalne wykazują aktywność w jednym lub obu powyższych badaniach przy dawce doustnej 50 mg/kg lub mniejszej, podawanej jako dawka dzienna w ciągu 14 dni w badaniu (a) lub jako pojedyncza dawka w badaniu (b), bez widocznych objawów toksycznych dla dawki aktywnej. Przykładem związku posiadającego tak dobre dodatkowe własności przeciwzapalne jest związek opisany w przytoczonym przykładzie IV.

Poza tym niektóre związki o wzorze 1 posiadają zdolność hamowania syntetazy prostaglandyn. Można to wykazać w typowym badaniu in vitro, w którym stosuje się syntetazę prostaglandyn otrzymaną z pęcherzyków nasiennych barana. Związki o wzorze 1 wykazujące zdolność hamowania syntetazy prostaglandyn na ogół posiadają tę zdolność in vitro w stężeniu 10^{-4} M lub mniejszym, np. 10^{-4} M. Wiadomo, że inhibitory syntetazy prostaglandyn, np. indometacyna czy kwas flufenamowy, klinicznie są skuteczne w leczeniu niepomysłnych objawów związanych z nienormalnie wysokim poziomem prostaglandyn w tkankach, np. w bolesnym lub nieprawidłowym miesiączkowaniu czy przy zbyt obfitym krwawieniu miesiączkowym.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku do wywołania wyżej wspomnianych skutków farmakologicznych u zwierząt ciepłokrwistych można stosować następująco:

a) w celu wywołania działania znieczulającego doustnie — w dawce dziennej np. 0,1–25 mg/kg (dla ludzi dawka dzienna może np. wynosić 5–1500 mg),

b) w celu wywołania działania przeciwzapalnego — doustnie w dawce dziennej np. 1–50 mg/kg związku o wzorze 1 posiadającego własności przeciwzapalne (dla ludzi dawka dzienna może wynosić np. 50–3000 mg),

c) w celu hamowania syntetazy prostaglandyn in vivo — w dawce dziennej np. 1–50 mg/kg związku o wzorze 1 posiadającego własności hamowania syntetazy prostaglandyn (dla ludzi dawka dzienna może np. wynosić 50–3000 mg).

Powyższe dawki dzienne można odpowiednio dzielić na mniejsze, nie konieczne o jednakowej wielkości.

Związki o wzorze 1 dogodnie podaje się w postaci środka farmaceutycznego.

Wynalazek ilustruje, lecz nie ograniczają jego zakresu, poniższe przykłady, w których

a) jeśli nie zaznaczono inaczej, odparowywanie przeprowadzano w wirówce próżniowej,

b) widma NMR otrzymywano dla 60 MHz w d_6 -DMSO jako rozpuszczalniku, stosując tetrametylosilan jako wzorec wewnętrzny,

c) jeśli nie zaznaczono inaczej, wszystkie czynności przeprowadzano w temperaturze pokojowej, to znaczy w zakresie 18–25°, oraz

d) wydajności, jeśli podano, mają charakter ilustracyjny i nie oznaczają wydajności maksymalnych.

Przykład I. Mieszaninę 4,0 g 3-(3-trójfliuorometylofenylo)-6-n-butyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu i 40 ml bezwodnika octowego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Następnie mieszaninę destylowano pod ciśnieniem atmosferycznym przez 2 godziny i uzupełniono świeżym bezwodnikiem octowym do objętości wyjściowej. Otrzymaną mieszaninę destylowano pod ciśnieniem atmosferycznym i gdy objętość jej zmniejszyła się do około 10 ml dodano 60 ml eteru i 20 ml eteru naftowego o temp. wrz. 40–60°C, określanego dalej jako „benzyna 40–60”. Wytrącony biały osad przemyto eterem w ilości 2×30 ml i po wysuszeniu na powietrzu otrzymano z wydajnością 66% 3,7 g 3-(3-trójfliuorometylofenylo)-6-[N-(acetylo)-n-butyloamino]-tetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu o temp. topn. 146–148°C.

Związek wyjściowy otrzymano następująco: 14,8 g N-[1-(amino)-1-(metylotio)-metyleno]-karbaminianu metylu rozpuszczono w 150 ml chlorku metylenu. Do roztworu dodano w ciągu 5 minut 18,7 g izocyjanianu 3-trójfliuorometylofenylo i mieszaninę mieszało w temperaturze pokojowej przez 2,5 godziny. Następnie dodano w ciągu 5 minut świeżo sporządzony roztwór 2,3 g sodu w 20 ml metanolu i mieszaninę mieszało w temperaturze pokojowej przez 16 godzin. Mieszaninę odparowano, pozostałość rozpuszczono w 400 ml wody i otrzymany roztwór ekstrahowano octanem etylu w ilości 2×400 ml w celu usunięcia obojętnych produktów ubocznych, po czym zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH 1. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą w ilości 3×500 ml i po wysuszeniu

nad bezwodnym pięciotlenkiem fosforu otrzymano z wydajnością 86% 25,9 g 3-(3-trójfliuorometylofenylo)-6-metylotiotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu w postaci białego osadu o temp. topn. 225–228°C.

Do 2,4 ml kwasu octowego dodano w ciągu 15 minut, podczas mieszania, 3,92 ml n-butyloaminy. Roztwór odstawiono na 30 minut w temperaturze pokojowej, po czym dodano do niego 6,1 g 3-(3-trójfliuorometylofenylo)-6-metylotiotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu i otrzymaną mieszaninę ogrzewano w 145°C przez 4 godziny (wydzielony metylomerkaptan absorbował się w łapaczu, zawierającym nadmiar roztworu wodnego wodorotlenku sodu i podchlorynu sodu). Mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej, dodano 75 ml wody i mieszało przez 15 minut. Wytrącił się biały osad, który odsączono, przemyto wodą w ilości 3×150 ml i wysuszono nad bezwodnym pięciotlenkiem fosforu. Otrzymano z wydajnością 95% 6,0 g 3-(3-trójfliuorometylofenylo)-6-n-butyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu o temp. topn. 245–247°C.

Przykład II—XI. Postępują podobnie jak opisano w przykładzie I i wychodząc z odpowiedniego 4-aminozwiązku o wzorze 2, otrzymano podane w tablicy 1 związki o wzorze 1, w którym R³ oznacza metyl.

Tablica 1

Przykład	R ¹	R ²	Temp. topn. °C	Wydajność (%)
II	3-CF ₃ -fenyl	izobutyl	119–121	66
III	4-MeO-fenyl	izobutyl	149–151	72
IV	4-MeO-fenyl	n-butyl	163–165	95
V	4-Me-fenyl	izobutyl	158–160	51
VI	4-Me-fenyl	n-butyl	135–136	47
VII	2-Cl-fenyl	izobutyl	135–137	69
VIII	2-Cl-fenyl	n-butyl	160–161	71
IX	4-Cl-fenyl	izobutyl	143–144	90
X	4-Cl-fenyl	izopropyl	115–118	70
XI	4-Cl-fenyl	benzyl	220–222	42

Postępując podobnie jak opisano w przykładzie I, w wyniku reakcji odpowiednich związków o wzorze R²NH₂ i o wzorze 3, w którym R⁴ oznacza metyl, otrzymano związki wyjściowe o wzorze 2 podane w tablicy 2.

Uwaga A: temp. topn. > 300°C; NMR (δ): 0,90 [protonów, d, —CH(CH₃)₂]; 1,85 [1 proton, m, —CH(CH₃)₂]; 3,15 (2 protony, t, N—CH₂—CH); 7,3–7,6 (4 protony aromatyczne, m).

Uwaga B: temp. topn. > 300°C; NMR (δ): 4,5 (2 protony, d, CH₂Ph); 7,28 (s), 7,32 (s), 7,47 (d) [protony aromatyczne: ogółem 9 protonów]; 7,5–7,6 (szerokie, 1 proton, NH).

Potrzebne związki wyjściowe o wzorze 3, w którym R⁴ oznacza metyl, otrzymano podobnie jak opisano w przykładzie I, w wyniku reakcji odpowiedniego izocyjanianu z N-[1-(amino)-1-(metylotio)-metyleno]-karbaminianem metylu. Związki te zestawiono w tablicy 3.

Przykład XII. Postępując podobnie jak opisano w przykładzie I, lecz wychodząc z 3-(4-hydro-

Tablica 2

Związek nr	R ¹	R ²	Temp. topn. (°C)	Wydajność (%)
1	3-CF ₃ -fenyl	izobutyl	272—274	95
2	4-MeO-fenyl	izobutyl	284—285	95
3	4-MeO-fenyl	n-butyl	254—255	94
4	4-Me-fenyl	izobutyl	297—301	89
5	4-Me-fenyl	n-butyl	276—278	97
6	2-Cl-fenyl	izobutyl	Uwaga A	91
7	2-Cl-fenyl	n-butyl	243—247	91
8	4-Cl-fenyl	izobutyl	297—299	94
9	4-Cl-fenyl	izopropyl	310—312 (rozkład)	44
10	4-Cl-fenyl	benzyl	Uwaga B	95

Tablica 3

Związek nr	R ¹	Temp. topn. (°C)	Wydajność (%)
1	4-MeO-fenyl	236—237	84
2	4-Me-fenyl	260—265	81
3	2-Cl-fenyl	225—227	64
4	4-Cl-fenyl	286—287	74

ksyfenilo)-6-n-butyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu, otrzymano z wydajnością 51%. 3-(4-acetoksyfenilo)-6-[N-(acetylo)-n-butyloamino]-tetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dion w postaci ciała stałego o temp. topn. 206—208°C.

Związek wyjściowy otrzymano następująco: Mieszaninę 1,0 g 3-(4-metoksyfenilo)-6-n-butyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu i 20 ml 48% wag. (obj. kwasu bromowodorowego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 16 godzin. Następnie mieszaninę schłodzono do temperatury pokojowej, rozcieńczono 100 ml wody i odczyn otrzymanego roztworu doprowadzono do pH 6—7 za pomocą wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Wytrącił się biały osad, z którego po odsączeniu, przemyciu wodą w ilości 3×70 ml i wysuszeniu nad bezwodnym pięciotlenkiem fosforu otrzymano z wydajnością 63% 0,5 g 3-(4-hydroksyfenilo)-6-n-butyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu o temp. topn. 263—265°C.

Przykład XIII. Mieszaninę 1,4 g 3-(tien-2-ylo)-6-izobutyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu i 10 ml bezwodnika octowego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 4. godziny. Następnie mieszaninę oddestylowano pod ciśnieniem atmosferycznym do połowy objętości, schłodzono do temperatury pokojowej i rozcieńczono 20 ml wody. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i po krystalizacji z etanolu otrzymano z wydajnością 37% 0,6 g 3-(tien-2-ylo)-6-[N-(acetylo)-izobutyloamino]-tetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu w postaci białego osadu o temp. topn. 138—139°C.

Postępując podobnie jak opisano w przykładzie

I, lecz wychodząc z tien-2-yloizocyjanianu, wytworzono potrzebne związki wyjściowe o wzorze 3 i 2:

a) 3-(tien-2-ylo)-6-metylotitetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dion otrzymano z wydajnością 53% jako ciało stałe o temp. topn. 220—222°C.

b) 3-(tien-2-ylo)-6-izobutyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dion otrzymano z wydajnością 52% jako ciało stałe o temp. topn. 265—268°C.

Przykład XIV—XVI. Postępując podobnie jak opisano w przykładzie XIII, lecz wychodząc z właściwego związku o wzorze 2, otrzymano podane w tablicy 4 związki o wzorze 1, w którym R² oznacza metyl.

Tablica 4

Przykład	R ¹	R ²	Temp. topn. (°C)	Wydajność (%)
XIV	tien-2-yl	n-butyl	176—178	71
XV	fur-2-yl	izobutyl	120—122	78
XVI	fur-2-yl	n-butyl	148—150	77

Postępując podobnie jak opisano w przykładzie I, otrzymano z odpowiedniej aminy i związku o wzorze 3 potrzebne związki wyjściowe o wzorze 2 podane w tablicy 5.

Tablica 5

Nr	R ¹	R ²	Temp. topn. (°C)	Wydajność (%)
1	tien-2-yl	n-butyl	213—215	64
2	fur-2-yl	izobutyl	253—255	67
3	fur-2-yl	n-butyl	207—210	51

Postępując podobnie jak opisano w przykładzie I, lecz wychodząc z izocyjanianu fur-2-ylo, otrzymano z wydajnością 45% pozostały związek wyjściowy o wzorze 3, czyli 3-(fur-2-ylo)-6-metylotitetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dion w postaci ciała stałego o temperaturze topnienia 188—190°C.

Przykłady XVII—XXIII. Postępując podobnie jak opisano w przykładzie XIII, otrzymano podane w tablicy 6 związki o wzorze 1, w którym R² oznacza metyl.

Tablica 6

Przykład	R ¹	R ²	Temp. topn. (°C)	Wydajność (%)
XVII	tien-2-yl	cyklopropyl	208—210	38
XVIII	tien-2-yl	pent-3-yl	152—154	23
XIX	tien-3-yl	izobutyl	180—181	44
XX	tien-3-yl	sec-butyl	115—117	5
XXI	fur-2-yl	cyklopropyl	211—213	87
XXII	fur-2-yl	izopropyl	(a)*	15
XXIII	2-chloropiryd-3-yl	sec-butyl	(b)*	39

Uwagi: *) związek wydzielony w postaci szkła dał zadowalające wyniki w mikroanalizie i następujące widmo NMR:

a) δ , 1,2—1,4 [6 protonów, d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 2,2 (3 protony, s, COCH_3); 4,3—4,67 [1 proton, septulek, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 6,38—6,63 (2 protony aromatyczne); 7,6—7,7 (1 proton aromatyczny).

b) (100 MHz): δ , 0,78—1,0 [3 protony, t, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]; 1,25—1,4 [3 protony, d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 1,5—2,03 [2 protony, m, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]; 2,28 (3 protony, s, COCH_3); 4,17—4,57 [1 proton, m, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]; 7,53—7,7 (1 proton aromatyczny, dd); 8,0—8,16 (1 proton aromatyczny, dd); 8,43—8,53 (1 proton aromatyczny, dd).

Postępując podobnie jak opisano w przykładzie I, w wyniku reakcji aminy o wzorze R^2NH_2 ze związkiem o wzorze 3, w którym R^3 oznacza metyl, otrzymano z wydajnością 65—80% potrzebne związki wyjściowe o wzorze 2 podane w tablicy 7.

Tablica 7

Związek nr	R^1	R^2	Temp. topn. (°C)
1	tien-2-yl	cyklopropyl	293—295
2	tien-2-yl	pent-3-yl	240—242
3	tien-3-yl	izobutyl	283—284
4	tien-3-yl	sec-butyl	149—151
5	fur-2-yl	cyklopropyl	265—267
6	fur-2-yl	izopropyl	264—266
7	2-chloropiryd-3-yl	sec-butyl	282—283

Postępując podobnie jak opisano w przykładzie I dla związku analogicznego, otrzymano z wydajnością 60—70% dodatkowe związki wyjściowe o wzorze 3 (R^1 oznacza metyl), w których R^1 oznacza rodnik tien-3-ylowy i 2-chloropiryd-3-ylowy. Związki te otrzymano w postaci stałej, o temperaturze topnienia odpowiednio 159—160°C i 257—258°C.

Przykłady XXIV—XXXVIII. Postępując podobnie jak opisano w przykładzie I, otrzymano podane w tabl. 8 związki o wzorze 1, w którym R^3 oznacza metyl.

Uwagi: *) Związek wydzielony w postaci szkła dał zadowalające wyniki w mikroanalizie i następujące widmo NMR:

a): (100 MHz, deuterowany trójklorometan): δ , 0,82—1,04 [3 protony, t, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]; 1,52—1,66 [3 protony, d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 1,78—2,38 [2 protony, m, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]; 2,41 (3 protony, s, COCH_3); 4,12—4,52 [1 proton, m, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]; 7,4—7,72 (4 protony aromatyczne).

b): δ , 0,72—1,03 [3 protony, t, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]; 1,2—1,43 [3 protony, d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 1,5—2,02 [2 protony, m, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]; 2,26 (3 protony, s, COCH_3); 3,85 (3 protony, s, CH_3O); 4,07—4,60 [1 proton, m, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]; 6,93—7,47 (4 protony aromatyczne).

c): (100 MHz): δ , 0,78—1,00 [6 protonów, s, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]; 1,47—2,04 [4 protony, m, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]; 2,30 (3 protony, s, COCH_3); 4,02—4,40 [1 proton, m, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]; 3,80 (3 protony, s, CH_3O); 6,92—7,34 (4 protony aromatyczne).

Tablica 8

Przykład	R^1	R^2	Temp. topn. (°C)	Wydajność (%)
1	2	3	4	5
XXIV	fenyl	izobutyl	159—161	63
XXV	fenyl	n-butyl	195—197	55
XXVI	fenyl	pent-3-yl	116—117	50
XXVII	4-Me-fenyl	cyklopropyl	228—230	65
XXVIII	4-Me-fenyl	sec-butyl	120—122	6
XXIX	4-Me-fenyl	pent-3-yl	139—140	30
XXX	4-NO ₂ -fenyl	izobutyl	164—166	49
XXXI	3-OF ₃ -fenyl	sec-butyl	(a)*	59
XXXII	4-MeO-fenyl	sec-butyl	(b)*	36
XXXIII	4-MeO-fenyl	pent-3-yl	(c)*	41
XXXIV	4-MeO-fenyl	fenyl	234—237	88
XXXV	3,4-metylenodwuoksyfenyl	izobutyl	174—176	70
XXXVI	3,4-metylenodwuoksyfenyl	sec-butyl	178—180	37
XXXVII	4-(4-Cl-Ph)-fenyl	izobutyl	201—203	50
XXXVIII	2,6-dwumetylofenyl	izobutyl	209—211	67

Postępując podobnie jak opisano w przykładzie I, otrzymano z wydajnością 50—75% związki wyjściowe o wzorze 2 podane w tablicy 9.

Tablica 9

Związek nr	R^1	R^2	Temp. topn. (°C)
1	fenyl	izobutyl	273—277
2	fenyl	n-butyl	238—244
3	fenyl	pent-3-yl	269—271
4	4-Me-fenyl	cyklopropyl	310—312
5	4-Me-fenyl	sec-butyl	145—147
6	4-Me-fenyl	pent-3-yl	283—285
7	4-NO ₂ -fenyl	izobutyl	272—274
8	3-CF ₃ -fenyl	sec-butyl	231—234
9	4-MeO-fenyl	sec-butyl	272—274
10	4-MeO-fenyl	pent-3-yl	246—251
11	4-MeO-fenyl	fenyl	288—291
12	3,4-metylenodwuoksyfenyl	izobutyl	282—284
13	3,4-metylenodwuoksyfenyl	sec-butyl	259—261
14	4-(4-Cl-Ph)-fenyl	izobutyl	320—322
15	2,6-dwumetylofenyl	izobutyl	289—290

Postępując podobnie jak opisano w przykładzie I dla związku analogicznego, otrzymano z wydajnością 40—45% dodatkowe związki wyjściowe o

wzorze 3, w którym R^4 oznacza metyl, podane w tablicy 10.

Tablica 10

Związek nr	R^1	Temp. topn. (°C)
1	fenyl	260—265
2	4-NO ₂ -fenyl	291—293
3	3,4-metylenodwuoksyfenyl	281—283
4	4-(4-Cl-Ph)-fenyl	301—303
5	2,6-dwumetylofenyl	265—267

Przykłady XXXIX—XL. Postępując podobnie jak opisano w przykładzie I, otrzymano następujące związki o wzorze 1, w którym R^3 oznacza metyl:

Tablica 11

Przykład	R^1	R^2	Wydajność (%)	Właściwości fizyczne
XXXIX	1-fenylotyl, postać (+)	II-rzęd.-butyl.	57	żywica, $[\alpha]_D^{26} +110^\circ$
XL	1-fenylotyl, postać (—)	II rzęd.-butyl	32	żywica, $[\alpha]_D^{26} -114^\circ$

Obydwa związki wykazały następujące widmo NMR: (deuterowany trójchlorometan): δ , 0,94 [6 protonów, d, CH₂CH(CH₃)₂]; 1,85 (3 protony, d, PhCHOH₃); 2,0—2,3 [1 proton, m, CH₂CH(CH₃)₂]; 2,39 (3 protony, s, COCH₃); 3,83 [2 protony, d, NCH₂CH(CH₃)₂]; 6,07 (1 proton, k, PhCHCH₃); 7,2—7,5 (5 protonów aromatycznych); 12,3 (1 proton amidowy).

Potrzebne związki wyjściowe o wzorze 2 miały następujące właściwości (tablica 12):

Tablica 12

Związek nr	R^1	R^2	Temp. topn. (°C)
1	1-fenylotyl	postać (+)	160—162
2	1-fenylotyl,	II rzęd.-butyl postać (—) II rzęd.-butyl	
			161—163

Związki te wytworzono z odpowiednich związków o wzorze 3, w którym R^3 oznacza metyl, postępując podobnie jak opisano w przykładzie I dla analogicznych półproduktów. Półprodukty o wzorze 3, w którym R^4 oznacza metyl, otrzymano z (+) i, odpowiednio, (—)-1-fenylotylizocyjanianu oraz N-[1-amino-1-(metylotio)-metyleno]-karbaminianu

metylu, postępując podobnie jak opisano w przykładzie I. Półprodukty te miały następujące właściwości (tablica 13):

Tablica 13

Związek nr	R^1	$[\alpha]_D^{26}$	Temp. topn. (°C)
1	1-fenylotyl, postać (+)	+173	176—178
2	1-fenylotyl, postać (—)	+174	175—179

Przykład XLI. Mieszaninę 20 g 3-(4-metylofenylo)-6-izobutyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu i 150 ml bezwodnika octowego destylowano powoli pod chłodnicą zwrotną przez 6 godzin, po czym oziębiono i odparowano. Oleistą pozostałość, która utwardziła się po 20 godzinach, niekryształizowano ze 100 ml etanolu, otrzymując z wydajnością 83% 19,4 g 3-(4-metylofenylo)-6-[(N-acetylo)-izobutyloamino]-tetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu o temperaturze topnienia 159—160°C.

Potrzebne związki wyjściowe o wzorze 2 i 3 otrzymano następująco: Do roztworu 21,2 g N-[1-amino-1-(metylotio)-metyleno]-karbaminianu metylu w 200 ml chlorku metylenu dodano w czasie 10 minut 19,0 g 4-metylofenyloizocyjanianu. Po 2 godzinach mieszania dodano w 15—20°C metanolan sodu, wytworzony przez rozpuszczenie 3,5 g sodu w 30 ml metanolu. Mieszaninę mieszano w 15—20°C przez 18 godzin, po czym powstały osad odsączono i rozpuszczono w 200 ml wody. Otrzymany roztwór zakwaszono stężonym kwasem solnym i powstały osad odsączono, przemyto dobrze wodą i wysuszono. Otrzymano z wydajnością 81% 29 g 3-(4-metylofenylo)-6-metylotiotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu o temperaturze topnienia 276—278°C.

Do 1,20 g kwasu octowego dodano w 20—25°C w czasie 15 minut 1,60 g izobutyloaminy. Następnie dodano 4,98 g 3-(4-metylofenylo)-6-metylotiotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu i całość mieszano w 120—125°C przez 5 godzin. Do oziębionej mieszaniny dodano 50 ml wody i całość dokładnie wymieszano. Wytrącił się osad, z którego po odsączeniu, przemyciu wodą i wysuszeniu otrzymano z wydajnością 89% 4,90 g 3-(4-metylofenylo)-6-izobutyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu o temperaturze topnienia 297—301°C.

Przykłady XLII—LXXXVIII. Postępując podobnie jak opisano w przykładzie XIII, otrzymano związki o wzorze 1, w którym R^3 oznacza metyl, zestawione w tablicy 14.

Uwaga a: mieszanina odmian polimorficznych. Wyniki mikroanalizy: znalezione — C 65,4, H 6,1, N 15,1; wyliczone — C 65,6, H 6,0, N 15,3%.

Uwaga b: mieszanina odmian polimorficznych. Wyniki mikroanalizy: znalezione — C 61,1, H 5,3, N 19,8; wyliczone — C 61,2, H 5,4, N 19,8%.

Postępując podobnie jak opisano dla analogicznych związków wyjściowych w przykładach I i

Tablica 14

Przykład nr	R-	R ^a	temp. topn. (°C)	Rozpuszczalnik do krystalizacji	Wydaj- ność (%)
1	2	3	4	5	6
XLII	4-Et-fenyl	izobutyl	142—143	MeOH	47
XLIII	4-EtO-fenyl	izobutyl	164—165	MeOH	54
XLIV	4-Acetylofenyl	izobutyl	114—115	MeOH	16
XLV	4-Me-fenyl	neopentyl	175—177	H ₂ O/MeO	55
XLVI	3-Me-fenyl	izobutyl	104—109	10EtOH	72
XLVII	4-allyloksyfenyl	izobutyl	112—114	EtOH	81
XLVIII	benzotien-2-yl	izobutyl	152—153	EtOH	83
XLIX	4-MeO-fenyl	cykloheksyl	155—157	EtOH	13
L	4-Me-fenyl	(cykloheksylometyl	161—162	EtOH	79
LI	2-Me-fenyl	izobutyl	150—152	CH ₂ Cl ₂ /benzyna 40—60	52
LII	4-cyjanofenyl	izobutyl	176—178	CH ₂ Cl ₂ /benzyna 40—60	52
LIII	4-Me-fenyl	2-metyloallil	180—182	EtOH	77
LIV	4-Me-fenyl	2-metoksyetyl	162—164	EtOH	65
LV	4-Me-fenyl	2-metoksypropyl	252—254	EtOH	86
LVI	4-Me-fenyl	2-feniloetyl	256—257 (rozkład)	MeOH	26
LVII	2,4-F ₂ -fenyl	izobutyl	137—138	MeOH	72
LVIII	4-F-fenyl	izobutyl	182—184	MeOH	62
LIX	4-F-fenyl	neopentyl	157—158	H ₂ O/MeOH	64
LX	4-F-fenyl	2,2-dwumetoketyl	186—187	EtOH/McCN	38
LXI	4-F-fenyl	cykloheksylometyl	221—223	MeCN	62
LXII	pentafluorofenyl	izobutyl	122—124	Et ₂ O/benzyna 40—60	45
LXIII	4-Me-fenyl	2,2-dwumetoksyetyl	176—179	—	66
LXIV	4-Me-fenyl	(2-metylo-1,3-dwuketo- lan-2-ylo)metyl	116—118	H ₂ O/MeOH	80
LXV	4-Me-fenyl	(tetrahydrofuran-2-ylo)-	161—162	1,2-dwumetoksyetan (DME)	65
LXVI	4-Me-fenyl	(tetrahydropiran-2-ylo)- metyl	183—184	DME	57
LXVII	4-Me-fenyl	(tetrahydropiran-3-ylo)- metyl	165—167	DME	63
LXVIII	4-MeO-fenyl	neopentyl	161—162	H ₂ O/MeOH	49
LXIX	4-MeO-fenyl	(2,2-dwumetoksy)etyl	172—174	MeOH	35
LXX	4-MeO-fenyl	(cykloheksylo)-metyl	170—171	DME	57
LXXI	4-M3O-fenyl	benzyl	235—236	MeOH/McCN	36
LXXII	4-MeO-fenyl	3-CF ₃ -benzyl	92—95	EtOH	78
LXXIII	3-MeO-fenyl	izobutyl	147—148	DME	84
LXXIV	3-MeO-fenyl	(cykloheksylo)metyl	179—180	DME	76
LXXV	2-MeO-fenyl	izobutyl	192—194	DME	63
LXXVI	2-MeO-fenyl	neopentyl	139—141	H ₂ O/MeOH	13
LXXVII	4-MeO-fenyl	izobutyl	152—154	DME	71
LXXVIII	naft-1-yl	izobutyl	171—172	MeOH	74
LXXIX	naft-1-yl	neopentyl	108—122 [uwaga (A)]	i-PrOH	44
LXXX	chinol-6-il	izobutyl	135—150 [Uwaga (B)]	MeOH	30
LXXXI	chinol-6-il	n-butyl	180—181	MeOH	54
LXXXII	benzyl	izobutyl	93—94	Et ₂ O/MeOH	51
LXXXIII	benzyl	(cykloheksylo)-metyl	125—126	MeOH	67
LXXXIV	4-MeO-benzyl	izobutyl	63—66 półwodzian	Et ₂ O/benzyna 40—60	66
LXXXV	(tien-2-ylo)metyl	izobutyl	100—102	Et ₂ O	34
LXXXVI	(fur-2-ylo)-metyl	izobutyl	103—104	Et ₂ O/MeOH	56
LXXXVII	(fur-2-ylo)-metyl	(cykloheksylo)-metyl	161—162	MeCN	64
LXXXVIII	4-(etoksykarbonylo)-fenyl	izobutyl	191—193	CH ₂ Cl ₂ /benzyna 40—60	63

Tablica 15

Związek nr	R ¹	R ²	Temp. topn. (°C)
1	2	2	4
1	4-Et-fenyl	izobutyl	274—275
2	4-EtO-fenyl	izobutyl	284—286
3	4-Acetylofenyl	izobutyl	256—258
4	4-Me-fenyl	neopentyl	296—298
5	3-Me-fenyl	izobutyl	277—280
6	4-allyloksyfenyl	izobutyl	261—264
7	benzotien-2-yl	izobutyl	272—274
8	4-MeO-fenyl	cykloheksyl	302—304
9	4-Me-fenyl	(cykloheksylo)-metyl	297—299
10	2-Me-fenyl	izobutyl	266—267
11	4-cyjanofenyl	izobutyl	277—279
12	4-Me-fenyl	2-metyloallil	267—269
13	4-Me-fenyl	2-metoksyetyl	242—244
14	4-Me-fenyl	2-metoksypentyl	252—254
15	4-Me-fenyl		290—291 (rozkład)
16	2,4-F ₂ -fenyl	izobutyl	285—287
17	4-F-fenyl	izobutyl	293—294
18	4-F-fenyl	neopentyl	308—310
19	4-F-fenyl	2,2-dwumetoksyetyl	280—281
20	4-F-fenyl	cykloheksylometyl	302—303
21	pentafluorofenyl	izobutyl	254—257
22	4-Me-fenyl	2,2-dwumetoksyetyl	188—189
23	4-Me-fenyl	(2-metylo-1,3-dwuketolan-2-ylo)-metyl	236—238
24	4-Me-fenyl	(tetrahydrofuran-2-ylo)metyl	268—269
25	4-Me-fenyl	(tetrahydropyran-2-ylo)metyl	283—284
26	4-Me-fenyl	(tetrahydropyran-3-ylo)metyl	243—246
27	4-MeO-fenyl	neopentyl	299—300
28	4-MeO-fenyl	(2,2-dwumetoksy)-etyl	183—184
29	4-MeO-fenyl	(cykloheksylo)-metyl	280—281
30	4-MeO-fenyl	benzyl	258—259
31	4-MeO-fenyl	3-CF ₃ -benzyl	257—258
32	3-MeO-fenyl	izobutyl	216—219
33	3-MeO-fenyl	(cykloheksylo)-metyl	263—265
34	2-MeO-fenyl	izobutyl	241—243
35	2-MeO-fenyl	neopentyl	273—275
36	4-MeO-fenyl	izobutyl	273—274
37	naft-1-yl	izobutyl	277—279
38	naft-1-yl	neopentyl	309—213
39	chinol-6-il	izobutyl	278—279
40	chinol-6-il	n-butyl	266—269
41	benzyl	izobutyl	265—266
42	benzyl	(cykloheksylo)-metyl	300—302
43	4-MeO-benzyl	izobutyl	265—266
44	(tien-2-ylo)-metyl	izobutyl	274—276

c.d. tablicy 15

1	2	2	4
45	(fur-2-ylo)-metyl	izobutyl	264—266
46	(fur-2-ylo)-metyl	(cykloheksylo)-metyl	283—286

XLI otrzymano z wydajnością 50—95% potrzebne związki wyjściowe o wzorze 2, które miały następujące charakterystyczne właściwości (tablica 15):

Potrzebne związki wyjściowe o wzorze 3, w którym R⁴ oznacza metyl, wytworzono poddając reakcji odpowiedni izocyjanian o wzorze R¹NCO z [1-amino-1-(metylotio)-metyleno]-karbaminianem metylu, jak opisano w przykładzie I. Gdy potrzebne izocyjaniany były nieosiągalne w sprzedaży, wytworzono je albo w wyniku reakcji odpowiedniej aminy o wzorze R¹NH₂ z fosgenem (Metoda A) albo przez rozkład termiczny odpowiedniego azydru kwasowego o wzorze R¹CON₃ (Metoda B). W obydwu przypadkach otrzymane izocyjaniany użyto in situ, bez wydzielania.

Metodę A ilustruje następujące postępowanie:

Do roztworu 12,5% wag. fosgenu w 230 ml toluenu dodano podczas mieszania w temperaturze pokojowej, w czasie 45 minut, roztwór 22,0 g furfuryloaminy w 40 ml suchego toluenu. Mieszaninę ogrzewano stopniowo, w ciągu 90 minut, do temperatury wrzenia, po czym utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną również przez 90 minut. Po oziębieniu mieszaninę przesączono i odrzucono czarną pozostałość, a przesącz zawierający izocyjanian furfurylu dodano podczas mieszania w ciągu 45 minut do roztworu 33,6 g N-[1-amino-1-(metylotio)-metyleno]-karbaminianu w 750 ml suchego chlorku metylenu. Mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 1,75 godziny, dodano świeży roztwór 6,0 g sodu w 60 ml metanolu i zasadową mieszaninę mieszano przez 60 godzin. Wytrącił się biały osad, który po oddzieleniu rozpuszczono w 700 ml wody. Roztwór ekstrahowano octanem etylu w ilości 2×300 ml, ekstrakty odrzucono, a fazę wodną zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH 1 otrzymując 20,8 g 3-furfurylo-6-metylotiotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu w postaci białego osadu o temperaturze topnienia 209—211°C.

Metodę B ilustruje następujące postępowanie:

Do roztworu 23,3 g chlorku 4-metylotiobenzoilu (otrzymanego jako ciało stałe o tem. topn. 48—50°C, w wyniku katalizowanej dwumetyloformamidem reakcji kwasu 4-metylotiobenzoesowego z nadmiarem chlorku tionylu, a następnie odparowania pozostałego chlorku tionylu) w 100 ml suchego 1,2-dwumetoksyetanu (DME) dodano 9,0 g azydru sodowego i mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 18 godzin. Powstały osad chlorku sodu odsączono i przemyto 15 ml DME. Płynny z przemycia i przesącz zawierający azyd 4-metylotiobenzoilu połączono i ogrzewano podczas mieszania, do 80°C przez 4 godziny. Po upływie tego czasu ustało wydzielanie się gazu i reakcja przekształcenia w izocyjanian 4-metylotiofenylu uległa zakończeniu. Roztwór zadano 16,3 g N-[1-amino-1-(metylotio)-metyleno]-karbaminianu metylu i mie-

szaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 18 godzin. Następnie dodano świeży roztwór 2,9 g sodu w 45 ml metanolu i mieszaninę mieszano jeszcze przez 18 godzin. Otrzymaną mieszaninę odparowano i pozostałość zadano 250 ml wody i 100 ml octanu etylu. Mieszaninę rozdzielono i warstwę wodną ekstrahowano 100 ml octanu etylu. Wydzielono warstwę wodną, z której po zakwaszeniu stężonym kwasem solnym do pH 1–2 otrzymano 26,7 g 3-(4-metylotiofenylo)-6-metylotiotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu w postaci białego osadu o temperaturze topnienia 243–246°C.

Postępując na ogół podobnie (z tym, że w pewnych przypadkach, jak opisano w przykładzie I i XIII, użyto handlowe próbki izocyjanianów, co zaznaczono w podanej niżej tablicy 16 jako Metodę C), otrzymano następujące związki wyjściowe o wzorze 3, w którym R⁴ oznacza metyl:

Tablica 16

Związek nr	R ¹	Temp. topn. (°C)	Metoda
1	4-Et-fenyl	254–256	B
2	4-EtO-fenyl	278–279 (rozkl.)	B
3	3-Acetylofenyl	296–298 (rozkl.)	A
4	3-Me-fenyl	209–214	C
5	4-allyloksyfenyl	238–240	A
6	benzotien-2-yl	222–226	B
7	2-Me-fenyl	199–201	C
8	4-cyjanofenyl	214–216	B
9	2,4-F ₂ -fenyl	221–222	A
10	4-F-fenyl	275–276	C
11	pentafluorofenyl	268–270	C
12	3-MeO-fenyl	237–239	C
13	2-MeO-fenyl	127–130	C
14	naft-1-yl	195–197	C
15	chinol-6-il	270–273	A*)
16	benzyl	220–222	A
17	4-MeO-benzyl	221–224	A
18	(tien-2-ylo)-metyl	226–227	A

*) Jako rozpuszczalnik stosowano tetrahydrofuran a nie chlorek metylenu.

Związek wyjściowy o wzorze 2 dla przykładu LXXXVIII wytworzono następująco:

Nasyconą chlorowodorem mieszaninę 15,0 g 3-(4-cyjanofenilo)-6-izobutyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu i 800 ml etanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 24 godziny. Po odparowaniu mieszaniny do pozostałości dodano 200 ml wody, a następnie tyle nasyconego wodnego roztworu octanu sodu, aż odczyn mieszaniny osiągnął pH 4. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i po wysuszeniu otrzymano 14,2 g 3-[(4-etoksykarbonylo)-fenylo]-6-izobutyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu o temp. topn. 260–262°C.

Przykłady LXXXIX–XCII. Do roztworu 0,79 g (2,5 mola) 3-(4-metylofenylo)-6-[(N-acetylo)-izobutylo]-tetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu w 15 ml acetonu dodano, podczas mieszania, 2,4 ml 1 m roztworu wodorotlenku sodu (2,4 mola). Mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 15 minut, po czym odparowano. Pozostałość rozarto z 5–10 ml tetrahydrofuranu i po wysuszeniu nad pięciotlenkiem fosforu otrzymano 0,46 g soli sodowej 3-(4-metylofenylo)-6-[(N-acetylo)-izobutyloamino]-tetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu, w postaci białego ciała stałego o temp. topn. 192–195°C (przykład LXXXIX).

Postępując podobnie, otrzymano z wydajnością 55% sól sodową 3-(4-metoksyfenylo)-6-[(N-acetylo)-izobutyloamino]-tetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu, w postaci białego ciała stałego o temp. topn. 185–188°C (przykład XC).

Postępując analogicznie, lecz stosując zamiast roztworu wodorotlenku sodu 1 m roztwór wodorowęglanu potasu, otrzymano:

a) z wydajnością 22% sól potasową 3-(4-metylofenylo)-6-[(N-acetylo)-izobutyloamino]-tetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu, w postaci ciała stałego o temp. topn. 257–259°C (przykład XCI) i

b) z wydajnością 86% sól potasową 3-(4-metoksyfenylo)-6-[(N-acetylo)-izobutyloamino]-tetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu, w postaci ciała stałego o temp. topn. 268–269°C (przykład XCII).

Przykłady XCIII–XCVII. Postępując podobnie jak opisano w przykładzie XIII otrzymano związki o wzorze 1, w którym R³ oznacza metyl, zestawione w tablicy 17.

Tablica 17

Przykład	R ¹	R ²	Temp. topn. °C	Wyd. %
XCIII	benzyl	izopropyl	124–126 kryst. z 1,2-dimetoksyetanu	29
XCIV	3-MeO-fenyl	izopropyl	160–163 kryst. z 1,2-dimetoksyetanu	13
XCV	5-Me-tien-2-yl	izobutyl	116–118 kryst. z 1,2-dietoksyetanu	54
XCVI	4-(dimetyloamino)-fenyl	izobutyl	szkło*)	20
XCVII	4-Me-fenyl	2-Me-butyl	120–121	78

*) Wyniki mikroanalizy: wyliczone dla C₁₇H₂₃N₃O₃: 59,1% C, 6,7% H, 20,3% N, otrzymano 58,9% C, 6,7% H, 20,1% N.

Potrzebne związki wyjściowe o wzorze 2, podane w tablicy 18, otrzymano podobnie jak analogiczne związki w przykładach I i XLI.

Tablica 18

Związek nr	R ¹	R ²	Temp. topn. °C
1	benzyl	izopropyl	238—239
2	3-MeO-fenyl	izopropyl	264—265
3	5-MeO-tien-2-yl	izobutyl	261—263
4	4-(dimetyloamino)-fenyl	izobutyl	284—286
5	4-Me-fenyl	2-Me-butyl	272—274

Związki wyjściowe o wzorze 3, w którym R⁴ oznacza metyl, dla związku nr 3 i nr 4 otrzymano przez reakcję, odpowiednio, 5-metylotien-2-yloizocyjanianu i 4-(dimetyloamino)-fenyloizocyjanianu z [1-amino-1-(metylotio)-metyleno]-karbaminianem metylu, w postępowaniu podobnym do opisanego w przykładzie I.

Były to:

3-(5-metylotien-2-ylo)-6-metylotiotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dion o temp. topn. 225—228°C i

3-(4-dimetyloaminofenilo)-6-metylotiotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dion, który wydzielony w postaci stałej posiadał zadowalające widmo NMR.

Przykłady XCVIII—XCIX. Postępując podobnie jak opisano w przykładzie XLI, lecz stosując, odpowiednio, bezwodnik kwasu propionowego lub masłowego, zamiast bezwodnika octowego, otrzymano 3-(4-metylofenilo)-6-[(N-propionylo)-izobutyloamino]-tetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dion w postaci ciała stałego (wydajność 48%) o temp. topn. 122—123°C (przykład XCVIII) i 3-(4-metylofenilo)-6-[(N-butynylo)-izobutyloamino]-tetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dion w postaci ciała stałego (wydajność 35%) o temp. topn. 152—153°C (przykład XCIX).

Własności znieczulające związków o wzorze 1 oceniano w badaniu Bucketta i Hacketta, wspomnianym wyżej (European J. Pharmacology, 1975, 30, 280), polegającym na oznaczeniu hamowania drugiej fazy spazmów u myszy w grupach 5—10 osobników, u których te spazmy wywołano wstrzyknięciem dootrzewnowo acetylocholino, a następnie którym podano doustnie badany związek. Otrzymano następujące wyniki dla reprezentatywnych związków o wzorze 1, zestawione w tablicy 19, w której wyniki badania (ostatnia kolumna) wyrażone są jako procentowe hamowanie spazmów (brak spazmów u zwierząt w stosunku do całkowitej liczby badanych osobników):

Dla porównania przeprowadzono badanie z kwasem acetylosalicylowym, znanym środkiem o działaniu znieczulającym/przeciwzapalnym, dla którego w tym samym postępowaniu otrzymano 60% hamowania przy dawce 100 mg/kg.

Tablica 19

R ¹	R ²	Dawka doustna (mg/kg)	Hamowanie spazmów (%)
1	2	3	4
3-CF ₃ -fenyl	n-butyl	0,25	60
3-CF ₃ -fenyl	i-butyl	0,5	60
4-MeO-fenyl	i-butyl	1,0	60
4-MeO-fenyl	n-butyl	0,25	60
4-Me-fenyl	i-butyl	1,0	60
4-Me-fenyl	n-butyl	0,25	60
tien-2-yl	i-butyl		
2-Cl-fenyl	i-butyl	1,0	60
2-Cl-fenyl	n-butyl	0,5	60
4-Cl-fenyl	i-butyl	0,5	60
4-Cl-fenyl	i-propyl	5,0	60
4-Cl-fenyl	PhCH ₂	5,0	60
tien-2-yl	i-butyl	0,1	60
tien-2-yl	n-butyl	5,0	60
fur-2-yl	i-butyl	5,0	60
fur-2-yl	n-butyl	1,0	60
tien-2-yl	cyklopropyl	5,0	60
tien-2-yl	pent-3-yl	2,0	60
tien-3-yl	i-butyl	2,0	60
tien-3-yl	II rząd-butyl	5,0	60
fur-2-yl	cyklopropyl	5,0	60
fur-2-yl	i-propyl	5,0	60
2-Cl-piryd-3-yl	II rząd-butyl	0	60
fenyl	i-butyl	0,25	60
fenyl	n-butyl	5,0	60
fenyl	pent-3-yl	5,0	80
4-Me-fenyl	cyklopropyl	5,0	60
4-Me-fenyl	pent-3-yl	5,0	60
4-Me-fenyl	II rząd-butyl	0	60
4-NO ₂ -fenyl	i-butyl	5,0	60
3-CF ₃ -fenyl	II rząd-butyl	5,0	60
4-MeO-fenyl	II rząd-butyl	5,0	60
4-MeO-fenyl	pent-3-yl	2	60
4-MeO-fenyl	fenyl	5	60
3,4-metylenodio- kasyfenyl	i-butyl	5	60
3,4-metylenodio- kasyfenyl	II rząd-butyl	50	60
4-(4-Cl-fenilo)- fenyl	i-butyl	50	60
2,6-Me ₂ -fenyl	i-butyl	50	60
1-feniloetyl	II rząd-butyl	1,0	60
[(+)] form]			
1-feniloetyl	II rząd-butyl	0,25	60
[(+)] form]			
4-Et-fenyl	i-butyl	5	90
4-EtO-fenyl	i-butyl	0,5	50
4-ac-tylo-fenyl	i-butyl	50	100
4-Me-fenyl	neopentyl	50	80
3-Me-fenyl	i-butyl	0,25	80
4-allyloksy-fenyl	i-butyl	0,5	80
benzotien-2-yl	i-butyl	0,5	70
4-MeO-fenyl	cykloheksyl	5	60
4-Me-fenyl	(cykloheksylometyl)	50	80

1	2	3	4
2-Me-fenyl	i-butyl	2	80
4-CN-fenyl	i-butyl	2	80
4-Me-fenyl	2-Me-allil	2	80
4-Me-fenyl	2-MeO-etyl	5	60
4-Me-fenyl	2-MeO-propyl	2	60
4-Me-fenyl	2-fenyletyl	2	60
2,4-F ₂ -fenyl	i-butyl	0,12	70
4-F-fenyl	i-butyl	0,5	60
4-F-fenyl	neopentyl	1,0	60
4-F-fenyl	2,2-diMeO-etyl	50	60
4-F-fenyl	(cykloheksylo)-metyl	50	60
F ₃ -fenyl	i-butyl	0,12	70
4-Me-fenyl	2,2-diMeO-etyl	50	100
4-Me-fenyl	2-Me-1,3-dioksalan-2-ylometyl	50	60
4-Me-fenyl	tetrahydro-fur-2-ylometyl	5	60
4-Me-fenyl	tetrahydro-piran-2-ylometyl	5	60
4-Me-fenyl	tetrahydro-piran-3-ylometyl	50	60
4-MeO-fenyl	neopentyl	5	80
4-MeO-fenyl	2,2-diMeO-etyl	50	60
4-MeO-fenyl	(cykloheksylo)-metyl	2	100
4-MeO-fenyl	benzyl	5	80
4-MeO-fenyl	3-CF ₃ -benzyl	50	60
3-MeO-fenyl	i-butyl	1,0	50
3-MeO-fenyl	(cykloheksylo)-metyl	5	50
2-MeO-fenyl	i-butyl	50	100
2-MeO-fenyl	neopentyl	5	60
4-MeS-fenyl	i-butyl	1,0	80
naft-1-yl	neopentyl	5	80
naft-1-yl	i-butyl	5	100
chinol-6-yl	i-butyl	50	100
chinol-6-yl	n-butyl	2	60
benzyl	i-butyl	0,25	80
benzyl	(cykloheksylo)-metyl	5	60
4-MeO-benzyl	i-butyl	1,0	70
tien-2-ylometyl	i-butyl	0,12	80
fur-2-ylometyl	i-butyl	1,0	80
fur-2-ylometyl	(cykloheksylo)-metyl	5	60
4-EtO ₂ C-fenyl	i-butyl	50	100

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6-acyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza rodnik fenylowy lub fenilo-(1-4C)-alkilowy ewentualnie podstawiony jednym lub dwoma podstawnikami wybranymi z grupy obejmującej atom chlorowca, rodnik trójfluorometylowy, (1-4C)-alkilowy, (1-4-C)-alkoksy, metylenodioksy, acetoksy, grupę nitrową, acetylową, cyjanową, fenylową i chlorowcofenylową, albo oznacza rodnik naftyłowy, heteroaryłowy lub heteroarylo-(1-4C)-alkilowy ewen-

tualnie podstawiony atomem chlorowca, rodnikiem (1-4C)-alkilowym lub (1-4C)-alkoksy, przy czym wspomniany rodnik heteroaryłowy oznacza rodnik furyłowy, tienylowy, pirydyłowy, chinolinyłowy lub benzotienylowy, R² oznacza rodnik (3-8C)-alkilowy albo fenilo-(1-4C)-alkilowy lub fenylowy ewentualnie podstawiony atomem chlorowca, rodnikiem trójfluorometylowym, (1-4C)-alkilowym lub (1-4C)-alkoksy, a R³ oznacza rodnik metylowy, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z zasadami, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o wzorze 2, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenia, ze środkiem acylującym pochodzącym od kwasu octowego i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w zwykły sposób w sól addycyjną przez poddanie go reakcji z zasadą dającą farmaceutycznie dopuszczalny kation.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek acylujący stosuje się bezwodnik octowy i reakcję prowadzi się w temperaturze w zakresie 100 do 160°C.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że poddaje się związek reakcji o wzorze 2, w którym R¹ oznacza rodnik fenylowy ewentualnie podstawiony atomem chlorowca, rodnikiem (1-4C)-alkilowym, (1-4C)-alkoksy lub trójfluorometylowym, albo oznacza rodnik tien-2-ylowy, a R² oznacza rodnik izopropylowy, izobutyłowy, drugorzędowy butylowy lub pent-3-ylowy, ze środkiem acylującym pochodzącym od kwasu octowego.

4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6-acyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza rodnik fenylowy lub fenilo-(1-4C)-alkilowy ewentualnie podstawiony jednym lub dwoma podstawnikami wybranymi z grupy obejmującej atom chlorowca, rodnik trójfluorometylowy, (1-4C)-alkilowy, (1-4C)-alkoksy, metylenodioksy, acetoksy, grupę nitrową, acetylową, cyjanową, fenylową i chlorowcofenylową, albo oznacza rodnik naftyłowy, heteroaryłowy lub heteroarylo-(1-4C)-alkilowy ewentualnie podstawiony atomem chlorowca, rodnikiem (1-4C)-alkilowym lub (1-4C)-alkoksy, przy czym wspomniany rodnik heteroaryłowy oznacza rodnik furyłowy, tienylowy, pirydyłowy, chinolinyłowy lub benzotienylowy, R² oznacza rodnik (1-4C)-alkilowy podstawiony jednym lub dwoma rodnikami (1-4C)-alkoksy albo podstawiony rodnikiem 1,3-dioksalanyłowym, tetrahydrofuryłowym lub tetrahydropiranyłowym albo R² oznacza rodnik (3-8C)-cykloalkilowy, [(3-8C)-cykloalkilo]-1-4C)-alkilowy lub (3-8C)-alkenylowy, a R³ oznacza rodnik (1-4C)-alkilowy, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z zasadami, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o wzorze 2, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenia, ze środkiem acylującym pochodzącym od kwasu o wzorze R³·COOH, w którym R³ ma wyżej podane znaczenie i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w zwykły sposób w sól addycyjną przez poddanie go reakcji z zasadą dającą farmaceutycznie dopuszczalny kation.

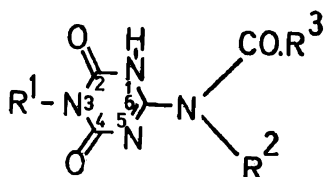
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako środek acylujący stosuje się bezwodnik octowy i reakcję prowadzi się w temperaturze w zakresie 100 do 160°C.

6. Sposób według zastrz. 4 albo 5, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza rodnik 4-metylofenylowy, 4-metoksyfenylowy, 3-metoksyfenylowy lub tien-2-ylowy, a R² oznacza rodnik tetrahydrofur-2-ylometylowy, cykloheksylometylowy lub 2-metoksyetylowy, ze środkiem acylującym pochodzącym od kwasu octowego.

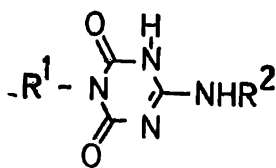
7. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6-acyloaminotetrahydro-1,3,5-triazyno-2,4-dionu o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza rodnik fenylo- lub fenylo-(1-4C)-alkilowy podstawiony jednym lub dwoma podstawnikami wybranymi z grupy obejmującej rodnik (3-5C)-alkanoiloksy, [(1-4C)-alkoksy]-karbonylowy, (3-6C)-alkenyloksy, (2-8C)-dwualkilaminowy i (1-4C)-alkilotio, albo R² oznacza rodnik fenylo- lub fenylo-(1-4C)-alkilowy lub fenylo- lub fenylo-(1-4C)-alkilowy lub fenylo- ewentualnie podstawiony atomem chlorowca, rodnikiem trójfluorometylowym, (1-4C)-

-alkilowym lub (1-4C)-alkoksy, albo R² oznacza rodnik (1-4C)-alkilowy posiadający jeden lub dwa podstawniki (1-4C)-alkoksy albo jeden podstawnik taki jak 1,3-dioksalanylowy, tetrahydrofurylowy lub tetrahydropiranylowy, albo R² oznacza rodnik (3-8C)-cykloalkilowy, [(3-8C)-cykloalkilo]-(1-4C)-alkilowy lub (3-6C)-alkenylowy, a R³ oznacza rodnik (1-4C)-alkilowy, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z zasadami, lub z kwasami w przypadku gdy R¹ oznacza rodnik zawierający podstawnik (2-8C)-dwualkilouminowy, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o wzorze 2, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenia, ze środkiem acylującym pochodzącym od kwasu o wzorze R³COOH, w którym R³ ma wyżej podane znaczenie i otrzymany produkt przeprowadza się w zwykły sposób w sól addycyjną przez poddanie go reakcji z zasadą dającą kation dopuszczalny farmaceutycznie lub z kwasem dającym anion dopuszczalny farmaceutycznie.

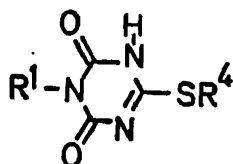
8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako środek acylujący stosuje się bezwodnik octowy i reakcję prowadzi się w temperaturze w zakresie 100-160°C.



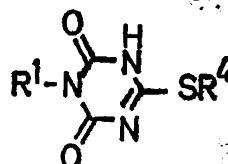
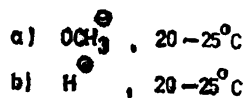
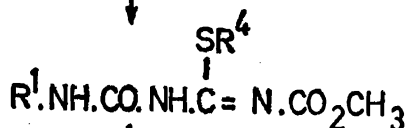
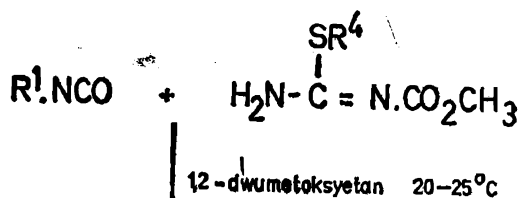
WZOR 1



WZOR 2



WZOR 3



WZOR 3

SCHEMAT